

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα.
Εφαρμογή των εργαλείων
της Ολικής Ποιότητας
σε κλινική μελέτη περίπτωσης**

**Ελένη – Μαρία Βορριά
Πτυχίο Φαρμακευτικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών**

**Υποβληθείσα για το Μεταπτυχιακό Δίπλωμα
στη Διοίκηση Επιχειρήσεων**

**Τμήμα Οργάνωσης & Διοίκησης Επιχειρήσεων
Πανεπιστημίου Πειραιώς**

Ιούνιος 2003

Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα. Εφαρμογή των εργαλείων της Ολικής Ποιότητας σε κλινική μελέτη περίπτωσης

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιαστεί η έννοια των κλινικών μελετών και να αναλυθεί το πλαίσιο διεξαγωγής τους ιδιαίτερα στην Ελλάδα. Προκειμένου, να καταστεί σαφής ο ρόλος τους στην επίτευξη του επιχειρηματικού σχεδίου και των επιχειρησιακών στόχων μιας φαρμακευτικής εταιρίας, περιγράφεται μια κλινική μελέτη περίπτωσης και χρησιμοποιείται ως εργαλείο η λογική RADAR του μοντέλου EFQM.

Στο πρώτο μέρος (Θεωρητική Προσέγγιση), παρουσιάζονται οι έννοιες της Έρευνας και Ανάπτυξης των φαρμάκων και ιδιαίτερα η φάση των κλινικών μελετών, περιγράφεται η νομοθεσία που τις διέπει με εστίαση στην Ελλάδα, ορίζεται η έννοια της ποιότητας και αναλύεται ο ρόλος της στις κλινικές μελέτες και τέλος σκιαγραφείται η λογική της αυτοαξιολόγησης και τα εργαλεία του EFQM, στα οποία θα στηριχτεί η πρακτική μελέτη της εργασίας.

Στο πρακτικό μέρος, πραγματοποιείται επισκόπηση της φαρμακευτικής εταιρίας Bristol Myers Squibb, περιγράφονται οι στρατηγικοί της στόχοι (Results) και η σύνδεσή τους με το τμήμα E&A. Στη συνέχεια επιλέγεται ως προσέγγιση (Approach) για την αξιολόγηση των διαδικασιών των κλινικών μελετών, η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 και καθορίζονται τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας της. Περιγράφονται αναλυτικά οι διαδικασίες υλοποίησής της (Deployment) και τέλος πραγματοποιείται αξιολόγηση (Assessment) της υλοποίησης με βάση τα προκαθορισμένα από το κεφάλαιο της προσέγγισης κρίσιμα σημεία επιτυχίας. Στο τελευταίο κεφάλαιο γίνεται ανασκόπηση της προσέγγισης και προτείνεται σχέδιο βελτίωσής της, ενώ συνάγονται συμπεράσματα σχετικά με την επίτευξη των στόχων της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234 ως προς τους επιχειρησιακούς στόχους της εταιρίας.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ.....	11
1.1. Εισαγωγή	11
1.2. Η ιστορία της ανάπτυξης των φαρμάκων	11
1.3. Προκλινικές μελέτες.....	13
1.4 Οι κλινικές μελέτες.....	14
1.4.1. Ορισμός των κλινικών μελετών	14
1.4.2. Ανάγκη διεξαγωγής των κλινικών μελετών	14
1.4.3 Οι φάσεις των κλινικών μελετών.....	14
1.5. Χρόνος και κόστος από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου.....	16
2. ΤΟ ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	19
2.1. Εισαγωγή	19
2.2. Ανάγκη και εξέλιξη της νομοθεσίας των κλινικών μελετών	19
2.3. 2000 – Η αναθεωρημένη Διακήρυξη του Ελσίνκι	21
2.4. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice – GCP)	22
2.5. Ευρώπη – Η Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες.....	23
2.6. Ελλάδα – Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)	24
3. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ	28
3.1. Εισαγωγή	28
3.2. Η Ιστορία της ποιότητας	28
3.3. Ορισμός της ποιότητας	30
3.4. Έλεγχος ποιότητας.....	30
3.5. Διασφάλιση ποιότητας και διαδικασίες	31
3.6. Διοίκηση Ολικής ποιότητας	31
3.7. Η έννοια της Ποιότητας στο χώρο των κλινικών μελετών.....	32
3.7.1. Το διπτό περιεχόμενο της έννοιας της ποιότητας των κλινικών μελετών	32
3.7.2. Οι διαδικασίες των κλινικών μελετών – Εργαλείο ποιότητας	33
4. Η ΑΥΤΟΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	35
4.1. Εισαγωγή	35
4.2. Η έννοια του ελέγχου.....	35
4.3. Έλεγχος	36
4.4. Από τον έλεγχο ποιότητας στην αυτοαξιολόγηση - "μοντέλα αναφοράς"	37
4.5. Φάσεις Αυτοαξιολόγησης	38
4.6. Κύκλος Deming (P D C A) και Αυτοαξιολόγηση	39
4.7. Το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα Διαχείρισης Ποιότητας.....	39
4.7.1. Οι Θεμελιώδεις Έννοιες της Επιχειρηματικής Αριστείας	40
4.7.2. Το Μοντέλο Επιχειρηματικής Αριστείας EFQM.....	41
4.8. RADAR	42
4.8.1. Εισαγωγή στην λογική RADAR	42
4.8.2 Η λογική του RADAR.....	43

4.9. Η Αυτοαξιολόγηση στις Κλινικές Μελέτες	45
4.9.1. Η ανάγκη για εφαρμογή της Αυτοαξιολόγησης	45
4.9.2. Τα δύο επίπεδα της αυτοαξιολόγησης στις κλινικές μελέτες: Επιτηρητής κλινικών μελετών και Αξιολογητής	46
4.9.3. Οι προϋποθέσεις για την εποικοδομητική αυτοαξιολόγηση στις κλινικές μελέτες.....	48
5. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ.....	51
5.1. Εισαγωγή	51
5.2. Η φαρμακευτική εταιρία Bristol Myers Squibb	51
5.3. Η ιστορία της Bristol Myers Squibb	51
5.3.1. Bristol Myers	51
5.3.2. Squibb	52
5.3.3. Bristol Myers Squibb	53
5.4. Το όραμα και η αποστολή της Bristol Myers Squibb	53
5.5. Τα Προϊόντα της εταιρίας.....	54
5.6. Οι αξίες της Bristol Myers Squibb	55
5.7. Η δέσμευση της εταιρίας απέναντι στους συμφεροντούχους της	56
5.8. Η κοινωνική προσφορά της Bristol Myers Squibb	57
5.9. Αναγνώριση και επιτυχίες της Bristol Myers Squibb.....	57
5.10. Το τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης (E&A) της Bristol Myers Squibb	58
5.11. Στρατηγικοί Στόχοι	59
5.11.1 Οικονομικοί δείκτες.....	60
5.11.2. Φήμη	60
5.11.3. Ανταγωνισμός	60
5.12. Κύρια αποτελέσματα απόδοσης.....	60
6. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	61
6.1. Εισαγωγή	61
6.2. Περιγραφή της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234.....	61
6.3. Δυνατά σημεία και ευκαιρίες της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234.....	62
6.4. Σύνδεση της Κλινικής Μελέτης ΧΨΖ1234 με τους Στρατηγικούς Στόχους της Εταιρίας	63
6.5. Κρίσιμα σημεία επιτυχίας (Critical Success Factors).....	65
6.5.1. Επεξήγηση των κρίσιμων σημείων επιτυχίας	65
6.5.2. Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας της μελέτης ΧΨΖ1234 στα διάφορα στάδια υλοποίησής της.....	66
7. ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ (DEPLOYMENT).....	72
7.1. Εισαγωγή	72
7.2. Ο Σχεδιασμός.....	73
7.2.1. Η σημασία του σχεδιασμού	73
7.2.2. Τα άτομα που εμπλέκονται στο σχεδιασμό	73
7.2.3. Ο σχεδιασμός της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234.....	74
7.3. Το ερευνητικό πρωτόκολλο	75
7.3.1. Ορισμός	75
7.3.2. Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου	75
7.4. Φύλλα Παρακολούθησης Ασθενών (Case Report Forms – CRF)	76
7.5. Επιλογή ερευνητών	77

7.5.1. Ορισμός	77
7.5.2. Τυπικά και ουσιαστικά προσόντα του ερευνητή	77
7.5.3. Η σημασία της σωστής επιλογής του ερευνητή	77
7.5.4. Διαδικασίες επιλογής των ερευνητικών κέντρων	78
7.6 Υλικά μελέτης	80
7.7. Έγκριση για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης από την Επιστημονική Επιτροπή και το διοικητικό Συμβούλιο του ερευνητικού κέντρου και από τον Ε.Ο.Φ.....	81
7.8 Συνάντηση ερευνητών.....	82
7.9 Η προσέλκυση των ασθενών	82
7.9.1. Η εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη ΧΨΖ1234	82
7.9.2. Η συγκατάθεση του ασθενούς.....	83
7.9.3. Η στάση των ασθενών απέναντι στις κλινικές μελέτες.....	83
7.10 Η επιτήρηση της μελέτης.....	84
7.11 Ο τερματισμός της μελέτης.....	85
7.12. Εισαγωγή στοιχείων και στατιστική ανάλυση	85
7.13 Δημοσίευση αποτελεσμάτων.....	86
7.13.1. Η τελική αναφορά.....	86
7.13.2 Σύγκρουση ενδιαφερόντων	86
7.13.3 Συνολική αποτίμηση.....	86
8. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (ASSESSMENT).....	88
8.1. Εισαγωγή	88
8.2. Αξιολόγηση σχεδιασμού της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234.....	88
8.2.1. Σχέδιο Δράσης	88
8.2.2. Θετικά σημεία.....	89
8.2.3. Σημεία προς βελτίωση.....	89
8.3. Αξιολόγηση σχεδιασμού πρωτοκόλλου.....	89
8.3.1. Θετικά σημεία	89
8.3.2. Σημεία προς βελτίωση.....	90
8.4. Αξιολόγηση σχεδιασμού CRF	90
8.4.1. Θετικά σημεία	90
8.4.2. Σημεία προς βελτίωση.....	90
8.5. Αξιολόγηση επιλογής κέντρων	90
8.5.1. Θετικά σημεία	90
8.5.2. Σημεία προς βελτίωση.....	91
8.6. Αξιολόγηση υλικών της μελέτης	91
8.6.1. Θετικά σημεία	91
8.6.2. Σημεία προς βελτίωση.....	91
8.7. Αξιολόγηση εγκρίσεων από τις Επιτροπές.....	91
8.7.1. Θετικά σημεία	91
8.7.2. Σημεία προς βελτίωση.....	91
8.8. Αξιολόγηση προσέλκυσης ασθενών.....	92
8.8.1. Θετικά σημεία	92
8.8.2. Σημεία προς βελτίωση.....	92
8.9. Αξιολόγηση της Επιτήρησης	92
8.9.1. Θετικά σημεία	92
8.9.2. Σημεία προς βελτίωση.....	92
8.10. Αξιολόγηση των διαδικασιών του τερματισμού της μελέτη	93

8.10.1. Θετικά σημεία.....	93
8.10.2. Σημεία προς βελτίωση.....	93
8.11. Αξιολόγηση της διαδικασίας εισαγωγής στοιχείων και στατιστικής επεξεργασίας	93
8.11.1. Θετικά σημεία.....	93
8.11.2. Σημεία προς βελτίωση.....	93
8.12. Αξιολόγηση της ανακοίνωσης και δημοσίευσης της κλινικής μελέτης..	93
8.12.1. Θετικά στοιχεία	93
8.12.2. Σημεία προς βελτίωση.....	94
9. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - ΣΧΕΔΙΟ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ (REVIEW).....	95
9.1. Εισαγωγή	95
9.2. Ανασκόπηση των διαδικασιών της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234	95
9.3. Προτάσεις βελτίωσης	96
10. Συμπεράσματα	102

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: RADAR	105
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: ΚΑΡΤΑ ΑΝΙΧΝΕΥΤΗΣ	106
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: ΜΗΤΡΑ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ RADAR	107
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ: ΟΡΓΑΝΟΓΡΑΜΜΑ ΕΤΑΙΡΙΑΣ	109
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ε: ΚΥΡΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ	110
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΤ: ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΗ	111
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ζ: ΣΥΜΦΩΝΗΤΙΚΟ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑΣ	113
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Η: ΦΟΡΜΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ	114
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Θ: ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΕΡΓΟΥ	118
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: ΒΑΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	119
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΑ: ΑΡΧΕΙΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΕΠΙΤΗΡΗΤΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	120

ΣΧΗΜΑΤΑ

Σχήμα 1: Κύκλος Ελέγχου των διαδικασιών Σχεδιασμού & Ελέγχου - Αυτοαξιολόγησης	37
Σχήμα 2: Ο Κύκλος Deming (P D C A) Σχεδιασμού Βελτίωσης που ενσωματώνει την αυτοαξιολόγηση	39
Σχήμα 3: Μοντέλο EFQM	41
Σχήμα 4: Σχηματική αναπαράσταση της λογικής RADAR	43
Σχήμα 5: Σχηματική απεικόνιση των στρατηγικών στόχων της Επιχείρησης και σύνδεση με τους στόχους ανά Υπηρεσιακή Λειτουργία	64

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Επιθυμώ να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή του Πανεπιστημίου Πειραιώς, κύριο Γ. Μποχώρη, επιβλέποντα καθηγητή της εργασίας αυτής, για την παροχή σημαντικής πηγής γνώσης, την κριτική αξιολόγηση ορισμένων από τις ιδέες μου που αναπτύσσονται στο ερευνητικό θέμα και για την ουσιαστική συμβολή του στις διορθώσεις, αλλαγές και βελτιώσεις του τελικού κειμένου.

Επίσης τον κύριο Δ. Ζαμάνη για τους απαραίτητους πόρους και τις αναγκαίες προϋποθέσεις που μου διέθεσε για την πραγματοποίηση της εργασίας αυτής καθώς επίσης και την ενεργό υποστήριξη και ουσιαστική συμπαράσταση του όποτε την χρειαζόμουν κατά την διάρκεια της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συμπαράστασή της καθ' όλη τη διάρκεια ολοκλήρωσης του μεταπτυχιακού προγράμματος.

ΜΕΡΟΣ Α΄

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

**Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα.
Εφαρμογή των εργαλείων
της Ολικής Ποιότητας
σε κλινική μελέτη περίπτωσης**

1. Η ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1.1. Εισαγωγή

Στο πρώτο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας παρουσιάζεται η ιστορία έρευνας και ανάπτυξης των φαρμάκων από την αρχαιότητα έως σήμερα. Στη συνέχεια περιγράφονται διαδικασίες που εφαρμόζονται από την ανακάλυψη μέχρι τη δοκιμή του υπό έρευνα φαρμάκου στον άνθρωπο και τέλος αναλύεται η έννοια των κλινικών μελετών που θα αποτελέσει και το αντικείμενο της διπλωματικής μελέτης.

1.2. Η ιστορία της ανάπτυξης των φαρμάκων

Οι πρώτες αναφορές στα φάρμακα έχουν καταγραφεί κατά την Αρχαιότητα. Η γνώση και η χρήση τους αποτελούσε μυστικό των ιερέων και των αγίων. Καθώς οι πληροφορίες για τους μηχανισμούς που προκαλούν τις ασθένειες ήταν ελλιπείς, τα άτομα που γνώριζαν τα δηλητήρια και τα φάρμακα προκαλούσαν το σεβασμό, το δέος και το φόβο στους κόλπους των αρχαίων κοινωνιών. Αρχικά, οι πηγές των φαρμάκων ήταν τα φυτά, τα ζώα και τα ορυκτά.

Ο Αιγυπτιακός πάπυρος του Smith αποτελεί την παλαιότερη μαρτυρία θεραπευτικών μεθόδων και χρονολογείται περί τα 1600 π.Χ. Ακολουθεί ο πάπυρος του Ebers (1550 π.Χ.), ο οποίος περιγράφει παρασκευάσματα μυστικιστικά, αλλά και άλλα που χρησιμοποιούνται μέχρι και σήμερα (όπιο, καστορέλαιο). Παράλληλη ανάπτυξη παρατηρείται στη Κίνα και την Ινδία την ίδια εποχή, όπου παρασκευάζεται το πρώτο εμβόλιο [1].

Ο αρχαίος ελληνικός πολιτισμός έχει, επίσης, συνεισφέρει πολλά στην ανάπτυξη των φαρμάκων. Ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) ανέλυσε τις αιτίες των νόσων, οι οποίες όπως υποστήριζαν οι Αρχαίοι Έλληνες προκαλούνταν από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των χυμών του σώματος, δηλαδή του αίματος, του φλέγματος, της μαύρης και της κίτρινης χολής. Στο δόγμα αυτό βασίστηκε και ο Γαληνός (130 – 201 μ.Χ.), Έλληνας ιατρός που εργάστηκε στην Αλεξάνδρεια και τη Ρώμη, παρασκεύασε το πρώτο καλλυντικό σκεύασμα και θεωρείται ο «Πατέρας της Φαρμακευτικής» [2].

Οι Ρωμαίοι δεν επέδειξαν ιδιαίτερες καινοτομίες στον τομέα της ανάπτυξης των φαρμάκων. Ο Διοσκουρίδης, χειρουργός τους Νέρωνα, περιέλαβε τις μέχρι τότε γνώσεις (57 μ.Χ.) για τα φάρμακα σε ένα τόμο, τον οποίο ονόμασε «Περί Ιατρικής Ύλης». Σε αυτό το βιβλίο περιγράφονται περίπου 500 φυτά και ο τρόπος παρασκευής φαρμακευτικών ουσιών από αυτά.

Η εφαρμογή της ιατρικής και η γνώση των φαρμάκων συνδέονται κατά τον Μεσαίωνα στην Ευρώπη με τη βοτανική και τα μοναστήρια, πολλά εκ των οποίων διατηρούσαν βοτανικούς κήπους από όπου οι μοναχοί προμηθεύονταν τα φυτά με τις θεραπευτικές ιδιότητες [3].

Η ανάπτυξη των φαρμάκων στη νεότερη ιστορία υποβοηθήθηκε από την αυξανόμενη κατανόηση της φυσιολογίας του ανθρώπινου οργανισμού, τη γνώση των ασθενειών και την πρόοδο που σημειώθηκε στην επιστήμη της χημείας και της βοτανικής. Ο Van Helmont (1515-1564 μ.Χ.) ήταν ο πρώτος που εξέφρασε την ιδέα χρήσης χημικών ουσιών ως φάρμακα, ενώ ο C. W. Scheele (1742 – 1786 μ.Χ.) παρέλαβε πρώτος με κρυστάλλωση χημικές ουσίες σε καθαρή μορφή. Στην εργασία του Scheele βασίστηκε ο Sertürner (1783 – 1841 μ.Χ.), ο οποίος απομόνωσε το πρώτο χημικό φάρμακο, τη μορφίνη.

Η ανακάλυψη αρκετών φαρμάκων συνδέεται στα νεότερα χρόνια με την ανάπτυξη βιομηχανίας χρωμάτων στη Γερμανία. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν η ανακάλυψη του σαλικυλικού οξέος που παρασκεύασαν οι Kolbe και Lautemann το 1860 από τη φαινόλη και του ακετύλου σαλικυλικού οξέος (ασπιρίνη), που παρασκεύασε ο Dreser το 1899.

Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων βελτίωσε την ποιότητα ζωής του ανθρώπου σε παγκόσμια κλίμακα και πρόσθεσε στο μέσο όρο ζωής του 3-5 χρόνια. Οι νέες θεραπείες βοήθησαν στην αντιμετώπιση πολλών νόσων που για πολλά χρόνια ταλαιπωρούσαν και βασάνιζαν τους ανθρώπους. Η ανάγκη εύρεσης νέων φαρμάκων είναι ακόμα και στην εποχή μας μια ανάγκη επιτακτική, αφού δεν έχει ακόμα ανακαλυφθεί από τους επιστήμονες η θεραπεία για πολλές ασθένειες, όπως η νόσος του Alzheimer, τα εγκεφαλικά επεισόδια, το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS). Επιπλέον, μικρόβια που προκαλούν λοιμώξεις αναπτύσσονται με πολύ γρήγορους ρυθμούς ανθεκτικά στις υπάρχουσες θεραπείες στελέχη, με αποτέλεσμα να είναι διαρκής η ανάγκη για ανάπτυξη αποτελεσματικότερων φαρμάκων.

Σήμερα, για την ανάπτυξη των φαρμάκων χρησιμοποιούνται μέθοδοι της μοριακής βιολογίας και μελετάται η κυτταρική λειτουργία σε μοριακό επίπεδο. Παράλληλα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι μέθοδοι ανάλυσης, όπως είναι η φασματοσκοπία, η χρωματογραφία, η ηλεκτροφόρηση και η μέθοδος NMR (Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy) [4], [5], [6].

Η πρόοδος στην αποκωδικοποίηση του γενετικού κώδικα σε συνδυασμό με την κλινική γνώση της εξέλιξης μιας νόσου [7], [8], η απομόνωση και μελέτη μεταβολιτών που προέρχονται από μικροοργανισμούς στα πλαίσια μεθόδων της βιοτεχνολογίας [9], [10], καθώς και οι συνεχείς τεχνολογικές εξελίξεις στο

χώρο των ηλεκτρονικών υπολογιστών και του διαδικτύου [11] αποτελούν την πρόκληση του μέλλοντος για τη βελτίωση των μεθόδων ανάπτυξης νέων φαρμάκων.

1.3. Προκλινικές μελέτες

Η πρώτη φάση ελέγχου μετά την απομόνωση μιας χημικής ουσίας είναι στο εργαστήριο. Εκεί μελετώνται οι φυσικές και χημικές ιδιότητες της, αξιολογείται η διαλυτότητα, οι μεταβολίτες της, η πτητικότητα, η σταθερότητά της κλπ [12].

Ακολουθεί το προκλινικό στάδιο, που είναι η δοκιμασία του φαρμάκου σε πειραματόζωα. Οι μελέτες θα πρέπει να γίνονται σε περισσότερα από ένα είδη ζώων. Συνήθως για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται ποντίκια, πάπιες, πίθηκοι κλπ. [13]. Στη φάση των προκλινικών μελετών εξετάζονται οι φαρμακοδυναμικές (βιολογική ενέργεια του φαρμάκου) και οι φαρμακοκινητικές (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και αποβολή) ιδιότητες του φαρμάκου. Φαίνεται μάλιστα πώς η μελέτη της φαρμακοκινητικής των υπό μελέτη ουσιών, οι οποίες συνεχώς αυξάνονται σε αριθμό, αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την περαιτέρω ή όχι ανάπτυξή τους [14].

Σκοπός αυτών των μελετών είναι να εξασφαλίσουν δόσεις χορήγησης που να είναι ατοξικές για τον άνθρωπο [12]. Έτσι κατευθύνουν την έρευνα προς συγκεκριμένο σχήμα δόσης και οδό χορήγησης του φαρμάκου.

Η αξιολόγηση μιας υπό μελέτη ουσίας είναι σημαντικό να πραγματοποιείται με επιτυχία στα πρώτα στάδια ανάπτυξης του φαρμάκου. Πρόσφατη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μεταξύ των φαρμακευτικών βιομηχανιών έδειξε ότι εταιρίες οι οποίες δεν διαθέτουν τεχνικές πρόβλεψης στα πλαίσια των διαδικασιών έρευνας και ανάπτυξης των φαρμάκων θα εξαλειφθούν ως επιχειρήσεις μέχρι το 2005 [15]. Ο κόσμος, συνεπώς, της έρευνας των φαρμάκων θα πρέπει να στραφεί από τον τυχαίο και ενστικτώδη τρόπο ανακάλυψης και ανάπτυξής τους σε συστηματικές και προγνωστικές μεθόδους, με τις οποίες θα μπορεί να αναγνωρίσει τις ασθένειες – στόχους και θα περιορίσει το χρόνο και το κόστος έρευνας νέων θεραπειών.

Η επαρκής συλλογή πληροφοριών, τα εργαλεία της τεχνολογίας καθώς και η εμπειρία και τα στοιχεία που προέρχονται από προηγούμενες μελέτες ανάπτυξης φαρμάκων είναι δυνατό να βοηθήσουν στην σωστή αξιολόγηση ενός νέου φαρμάκου που βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο [16].

Τα τελευταία χρόνια έχουν μάλιστα ιδρυθεί εταιρίες, των οποίων ο σκοπός είναι μέσω ειδικών εργαλείων που διαθέτουν να αξιολογούν προγράμματα ανάπτυξης φαρμάκων εταιριών, τα οποία βρίσκονται σε αρχικό στάδιο έρευνας [17]. Οι εταιρίες αυτές προσφέρουν τις υπηρεσίες τους σε μεγάλες φαρμακευτικές βιομηχανίες, όπως είναι για παράδειγμα η Eli Lilly and Co [18].

1.4 Οι κλινικές μελέτες

1.4.1. Ορισμός των κλινικών μελετών

Με τον όρο κλινικές μελέτες περιγράφονται τα ερευνητικά προγράμματα που διεξάγονται σε ανθρώπους προκειμένου να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός φαρμακευτικού σκευάσματος που αναμένεται να βελτιώσει την ανθρώπινη ζωή [19].

1.4.2. Ανάγκη διεξαγωγής των κλινικών μελετών

Σκοπός των μελετών που προηγούνται των κλινικών είναι η συλλογή όσο το δυνατό περισσότερων πληροφοριών για τη φαρμακευτική ουσία, προκειμένου να δοκιμαστεί στη συνέχεια στον άνθρωπο. Βέβαια, δεν είναι δυνατό να εξασφαλιστεί πάντα η ασφάλεια και η απουσία εμφάνισης τοξικών φαινομένων στις κλινικές μελέτες. Χαρακτηριστικά θα μπορούσε να αναφερθεί το παράδειγμα της φαινυλοβουταζόνης, η οποία όταν χορηγήθηκε στον πίθηκο, το σκύλο, το κουνέλι και το ποντίκι βρέθηκε να έχει χρόνο ημίσειας ζωής $T_{1/2}$ (ο χρόνος που απαιτείται για να μειωθεί κατά 50% η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα μετά την ολοκλήρωση της απορρόφησης και της κατανομής του [20]) 36 ώρες, ενώ στον άνθρωπο παρουσίασε $T_{1/2}$ 72 ώρες [12]. Αυτό συνεπάγεται ότι η δόση του συγκεκριμένου φαρμάκου όταν χορηγείται στον άνθρωπο θα πρέπει να είναι πολύ μικρότερη, προκειμένου να μην εμφανίζονται τοξικά φαινόμενα.

Έτσι, μόνο η δοκιμασία των νέων θεραπειών στον άνθρωπο είναι τελικά αξιόλογη. Εξάλλου, δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν συγκεκριμένες δράσεις και ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων στα πειραματόζωα, όπως η φωτοευαισθησία, οι εφιάλτες, η δυσάρεστη γεύση, ο ίλιγγος, η ερυθρότητα του προσώπου, οι παραληρηματικές σκέψεις, οι διαταραχές λόγου κλπ. Συνεπώς, καθίσταται αναγκαία η διεξαγωγή των κλινικών μελετών, οι οποίες στην ουσία αποτελούν το συνδετικό κρίκο μεταξύ προ κλινικών μελετών και καθημερινής ιατρικής πρακτικής, έτσι ώστε να δοκιμαστούν τα υπό μελέτη φάρμακα σε μικρό αριθμό ανθρώπων πριν κυκλοφορήσουν στη φαρμακευτική αγορά.

1.4.3 Οι φάσεις των κλινικών μελετών

Η διεξαγωγή των κλινικών μελετών πραγματοποιείται σε διαδοχικά στάδια, τα οποία ονομάζονται Φάσεις των κλινικών μελετών και έχουν τα παρακάτω χαρακτηριστικά [21], [22]:

- Φάση I:** Σχετικά μικρή δόση του υπό μελέτη φαρμάκου χορηγείται σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έχουν επιλεγεί με αυστηρά κριτήρια, ανάλογα με τις ιδιότητες της φαρμακευτικής ουσίας. Σε αυτή τη φάση μελετάται, κυρίως, η φαρμακολογία της ουσίας – φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική- και πιο συγκεκριμένα η συγκέντρωσή της στο αίμα μετά τη χορήγησή της από διαφορετικές οδούς, η κατανομή της στους ιστούς, η απέκκρισή της και παράλληλα παρακολουθούνται λεπτομερώς οι οποιοσδήποτε επιδράσεις, επιθυμητές ή όχι, στον άνθρωπο. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών πραγματοποιείται και μια πρώτη αξιολόγηση της κατάλληλης δοσολογίας στην οποία το φάρμακο θα πρέπει να χορηγείται στον άνθρωπο για θεραπευτικούς σκοπούς.
- Φάση II:** Σε αυτό το στάδιο το φάρμακο χορηγείται για πρώτη φορά σε μικρό αριθμό ασθενών. Στις μελέτες της φάσης II αξιολογούνται οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του φαρμάκου, η απορρόφησή του, η κατανομή και η απέκκρισή του. Οι παραπάνω ιδιότητες είναι δυνατό να διαφέρουν σε μεγάλο ή μικρότερο βαθμό στους ασθενείς της Φάσης II από τις αντίστοιχες που παρατηρούνται στη Φάση I σε υγιείς εθελοντές. Το νέο φάρμακο συγκρίνεται με εικονικό (placebo), ή με κάποιο άλλο που κυκλοφορεί ήδη στην φαρμακευτική αγορά με την ίδια ένδειξη και ονομάζεται φάρμακο αναφοράς. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου προσδιορίζεται και η καταλληλότερη δόση κατά την οποία θα πρέπει να χορηγείται το φάρμακο, έτσι ώστε να παρουσιάζει το βέλτιστο αποτέλεσμα στον άνθρωπο, δηλαδή τη μέγιστη αποτελεσματικότητα και το χαμηλότερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Φάση III:** Μετά τις μελέτες της Φάσης II, γίνεται αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των δοκιμών των δύο πρώτων Φάσεων και η φαρμακευτική εταιρία αποφασίζει αν θα προχωρήσει στην περαιτέρω ανάπτυξη της ουσίας. Οι πιο συνήθεις αιτίες μη συνέχισης των ερευνητικών προγραμμάτων είναι μεγάλος αριθμός ανεπιθύμητων ενεργειών ή πολύ σοβαρές παρενέργειες, μικρή αποτελεσματικότητα, μεγάλο κόστος παραγωγής του φαρμάκου.

Τα φάρμακα, τελικά, που έπειτα από την απόφαση της φαρμακευτικής εταιρίας, πρόκειται να αναπτυχθούν, αξιολογούνται σε μελέτες Φάσης III. Στο στάδιο αυτό η υπό μελέτη ουσία δοκιμάζεται σε πολύ μεγαλύτερο αριθμό ασθενών και συγκρίνεται με εικονικό ή με φάρμακο αναφοράς. Μελετάται η αποτελεσματικότητά της νέας ουσίας σε συγκεκριμένη πάθηση – ένδειξη, καθώς και η ανεκτικότητά της. Αρκετές φορές το φάρμακο χορηγείται και σε ηλικιωμένους ασθενείς – συνήθως σε μικρότερες δόσεις- προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ασφάλειά του (οι φυσιολογικές λειτουργίες σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, όπως η απέκκριση, γίνεται με πιο αργούς ρυθμούς με αποτέλεσμα τα

άτομα αυτά να είναι πιο ευαίσθητα στην εμφάνιση πιθανής ανεπιθύμητης ενέργειας).

Φάση IV: Τα στοιχεία που συλλέγονται από τις φάσεις I, II και III, καθώς και εκείνα που έγιναν γνωστά από τα προκλινικά στάδια ανάπτυξης του φαρμάκου, καταθέτονται στις αρμόδιες αρχές υγείας, προκειμένου το φάρμακο να πάρει την άδεια να κυκλοφορήσει στην αγορά με την ένδειξη για την οποία μελετήθηκε. Όταν το φάρμακο πάρει την παραπάνω άδεια, είναι δυνατό να πραγματοποιηθούν και οι μελέτες Φάσης IV. Οι κλινικές δοκιμές της φάσης IV συνδέονται περισσότερο με το Marketing. Συχνά ο σκοπός των μελετών αυτών είναι η διεύθυνση του νέου φαρμακευτικού σκευάσματος στη φαρμακευτική αγορά και η αύξηση των πωλήσεών του. Ωστόσο, με τις μελέτες της Φάσης IV το νέο φάρμακο χορηγείται σε πολύ μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών, με αποτέλεσμα να δίνεται η ευκαιρία για τη διεξαγωγή επιπλέον συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του νέου προϊόντος. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι αρκετές φορές με τις μελέτες Φάσης IV είναι δυνατό να παρατηρηθούν και επιπλέον δράσεις του φαρμάκου, πέραν αυτής για την οποία έχει εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές. Στην περίπτωση αυτή το φάρμακο αξιολογείται για την νέα ένδειξη σε μελέτες φάσης III.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται όλο και πιο αισθητό το γεγονός ότι η δυσκολία στην ανάπτυξη των φαρμάκων δεν είναι η ανακάλυψη νέων μορίων, αλλά οι διαδικασίες που αφορούν στις κλινικές μελέτες. Ο ανταγωνισμός στο χώρο της φαρμακευτικής αγοράς έχει καταστήσει την αποτυχία μιας μελέτης Φάσης III ως μη αποδεκτή. Πρόσφατα έχει προταθεί ο σχεδιασμός κλινικών μελετών μέσω ηλεκτρονικών υπολογιστών, όπου χρησιμοποιούνται μαθηματικά μοντέλα δράσης του φαρμάκου και με τη χρήση του κατάλληλου λογισμικού επιτυγχάνεται προσομοίωση των διαδικασιών των κλινικών μελετών. Στην πραγματικότητα το παραπάνω προτεινόμενο μοντέλο βασίζεται σε ένα δέντρο λήψης αποφάσεων, το οποίο μπορεί να αποτελέσει ανεκτίμητο εργαλείο στις διαδικασίες απόφασης συνέχισης ενός υπό μελέτη φαρμάκου στην επόμενη Φάση [23].

1.5. Χρόνος και κόστος από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός νέου φαρμάκου

Η έρευνα του φαρμάκου, στα πλαίσια μιας συνολικής αποτίμησης θα μπορούσε να διαιρεθεί σε δύο στάδια [24], την ανακάλυψη και το σχεδιασμό και την ανάπτυξη. Στην πρώτη φάση του σχεδιασμού και της ανάπτυξης πραγματοποιείται αναγνώριση και χαρακτηρισμός των νέων ουσιών – στόχων, σύνθεση μορίων που προέρχονται από την αρχική ουσία με μικρές

μεταβολές – χημικές και άλλες - στη δομή της, επιλογή κάποιων από αυτά τα μόρια για δοκιμασίες in vitro και in vivo και μελέτη των φυσικοχημικών τους ιδιοτήτων, όπως είναι η λιποφιλικότητα, η διαλυτότητά τους σε διαφορετικούς διαλύτες κλπ.

Στη συνέχεια ακολουθεί η ανάπτυξη του φαρμάκου, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ερευνητές επικεντρώνονται στην αξιολόγηση της ασφάλειας και της τοξικότητας, ενώ μελετάται η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του φαρμάκου. Στο στάδιο της ανάπτυξης του φαρμάκου ανήκουν και οι δοκιμές του στον άνθρωπο, δηλαδή όλες οι φάσεις των κλινικών μελετών.

Η διαδικασία που ακολουθούνται από την ανακάλυψη έως την εμπορική κυκλοφορία ενός φαρμακευτικού σκευάσματος έχουν περίπου διάρκεια 10-15 έτη και το κόστος τους υπολογίζεται 400 – 650 εκατομμύρια δολάρια [25], δίχως να αποκλείεται ο κίνδυνος αποτυχίας ενός φαρμάκου να ολοκληρώσει τον κύκλο της ανάπτυξής του. Το ρίσκο μάλιστα είναι αρκετά υψηλό, αφού ένα μόνο φάρμακο στα 100 χιλιάδες θα καταφέρει να περάσει επιτυχώς τις δοκιμασίες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στις οποίες υποβάλλεται.

Ιδιαίτερα στην Ευρώπη, η οποία αντιμετωπίζει τον πολύ έντονο ανταγωνισμό σε παγκόσμιο επίπεδο, η φαρμακευτική βιομηχανία απειλείται από τον κίνδυνο να μην μπορέσει να ακολουθήσει τους ρυθμούς ανάπτυξης της Αμερικής. Οι διαρκώς αυξανόμενες απαιτήσεις για ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα σε συνδυασμό με την ανάγκη για βελτιστοποίηση της ποιότητας των στοιχείων που προκύπτουν από την έρευνα, έχουν προκαλέσει σημαντική αύξηση του κόστους, το οποίο έχει τετραπλασιαστεί τα τελευταία 20 χρόνια [25] και του χρόνου που χρειάζονται από την ανακάλυψη έως την κυκλοφορία ενός φαρμάκου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. C. Page, Integrated Pharmacology, Mosby
2. Ε. Σκαλτσά – Διαμαντίδου, Ε. Τσιτσά – Τζαρδή, Σημειώσεις Ιστορίας της Φαρμακευτικής, 1993
3. Ε. Βερυκοκίδου – Βισσαροπούλου, Σημειώσεις Φαρμακογνωσίας Ι, 1993
4. P. Geddeck, Analysis for pharmaceutical scientists, Trends in Pharmacological Sciences, 2002
5. Γ. Φώσκολος, Φαρμακευτική Ανάλυση, 1990
6. LA Wanke, RF DuBose, Designer drugs: the evolving science of drug discovery, Pharm Pract Manag Q, 1998
7. MN Liebman, Biomedical informatics: the future for drug development, Drug Discovery Today, 2002

8. NP Peet, The utility of predictivity in drug discovery and use, Drug Discovery Today, 2002
9. T. Pateman, M. Bayliss, Pharmacokinetic Optimization in Drug Research, Drug Discovery Today, 2001
10. BL Claus, DJ Underwood, Discovery informatics: its evolving role in drug discovery, Drug Discovery Today, 2002
11. M. Brown, Top of the Form, Drug Discovery Today, 2002
12. EFPIA
13. D. R. Hutchinson, How drugs are developed, Brookwood Medical Publications
14. GW Caldwell, DM Ritchie, JA Masucci, W Hageman, Z. Yan, The new pre – preclinical paradigm: compound optimisation in early and late phase drug discovery, Cur. Top. Med. Chem., 2001
15. KF Rooney, E. Snoeck, PH Watson, Modelling and simulation in clinical drug development, DDT 2001
16. LA Wanke, RF DuBose, Designer drugs: the evolving science of drug discovery, Pharmaceutical Practical Management, 1998
17. GW Caldwell, DM Ritchie, The new pre-preclinical paradigm: compound optimization in early and late phase drug discovery, Curr Top Med Chem, 2001
18. F. Kermani, G. Findlay, Will drug delivery technologies help pharma companies deliver value?, DrugDev123, 2001
19. R. Panchagnula, NS Thomas, Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research, International Journal of Pharmaceutics, 2000
20. Α. Κουτσελίνης, Τοξικολογία, 1997
21. OJ Bjerrum, New safe medicines faster: A proposal for key action within the European union's 6th framework programme, Pharmacology Toxicology, 2000
22. ME Kitler, Optimising the economic efficiency of drug studies, Pharmacoeconomics, Nov. 1992
23. KF Rooney, E. Snoeck, PH Watson, Modelling and simulation in clinical drug development, DDT, 2001
24. R. Panchagnula, NS Thomas, Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research, International Journal of Pharmaceutics, 2000
25. OJ Bjerrum, New safe medicines faster: A proposal for a key action within the European Union's 6th framework program, Pharmacol Toxicol, 2000

Κεφάλαιο 2

2. ΤΟ ΝΟΜΟΘΕΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

2.1. Εισαγωγή

Το δεύτερο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας έχει ως στόχο να σκιαγραφήσει το νομοθετικό πλαίσιο που διέπει τις κλινικές μελέτες. Αρχικά, επιχειρείται μια αναδρομή στους νόμους που ίσχυαν από το τέλος του 19^{ου} αιώνα έως σήμερα και τονίζεται η ανάγκη για ομογενοποίηση της νομοθεσίας των κλινικών μελετών παγκοσμίως.

Στη συνέχεια, αναλύεται περισσότερο η νομοθεσία των κλινικών μελετών στην Ευρώπη με ιδιαίτερη εστίαση στην καινούργια οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης σχετικά με τις κλινικές μελέτες. Το κεφάλαιο καταλήγει στη νομοθεσία που διέπει τις κλινικές μελέτες στην Ελλάδα.

2.2. Ανάγκη και εξέλιξη της νομοθεσίας των κλινικών μελετών

Από το 19^ο έως τις αρχές του 20^{ου} αιώνα, η Γερμανία αποτέλεσε τη μοναδική χώρα στην οποία άνθισαν οι πρώτες φαρμακευτικές βιομηχανίες και η οποία για πολλά χρόνια κατείχε το μονοπώλιο στα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα πρώτα δείγματα νομοθεσίας του ιατρικού και φαρμακευτικού κόσμου άρχισαν να φαίνονται από το 1900. Με μία βουλευτική οδηγία καθορίστηκαν κανονισμοί για τις ιατρικές επεμβάσεις, οι οποίες όταν δεν γίνονταν με σκοπό θεραπευτικό, διαγνωστικό ή προφυλακτικό, ήταν απαραίτητη η συγκατάθεση του ασθενούς. Στην οδηγία τονιζόταν ιδιαίτερα και το γεγονός ότι στις κλινικές μελέτες απαγορευόταν η συμμετοχή ανηλίκων [1].

Το 1920 αρχίζει μια έντονη διαμάχη στη Γερμανία μεταξύ του τύπου και του ιατρικού κόσμου. Ο γερμανικός τύπος με σκληρές εκφράσεις κατηγορεί τους ερευνητές γιατρούς για ανήθικα πειράματα σε ανθρώπους που προκαλούν εξίσου έντονες αντιδράσεις από την πλευρά των γιατρών [2]. Το αποτέλεσμα ήταν το 1931 να εκδοθούν από τον Υπουργό της Γερμανίας οδηγίες για τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών. Επρόκειτο για ένα κείμενο, του οποίου το

περιεχόμενο είχε τη μορφή σύστασης χωρίς νομική δέσμευση και αφορούσε τα πειράματα στον άνθρωπο και την εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών.

Η επιτακτική, ωστόσο, ανάγκη για θέσπιση κανόνων που να διέπουν τα καινούργια φάρμακα συνδέεται με την επανάσταση στη θεραπεία χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έναντι μικροβίων. Το 1935 ανακαλύφθηκε η σουλφοναμίδη, ένα μόριο αποτελεσματικό κατά του στρεπτόκοκκου. Το 1937 μια φαρμακευτική εταιρία παρασκεύασε και κυκλοφόρησε ένα αντιμικροβιακό σκεύασμα σε μορφή διαλύματος, το οποίο περιείχε ως δραστική ουσία κάποιο παράγωγο της σουλφοναμίδης και δοκιμάστηκε μόνο για το άρωμα, τη γεύση και την εμφάνισή του.

Σύντομα αναφέρθηκαν πολλές περιπτώσεις τοξικότητας από τη χρήση του σκευάσματος αυτού [3]. Με αφορμή τα φαινόμενα τοξικότητας του διαλύματος του σουλφο - παραγώγου, η αρμόδια για τα φάρμακα αμερικανική αρχή της εποχής εκείνης, αποφάσισε το 1938 ότι τα φάρμακα θα θεωρούνται ασφαλή μόνο όταν έχουν αποδειχτεί ασφαλή με κριτήριο το χρόνο.

Το 1947 συντάσσεται ο κώδικας της Νυρεμβέργης, που αποτελεί το πρώτο διεθνές έγγραφο που αφορά κανονισμούς των κλινικών μελετών. Αποτελείται από 10 άρθρα, τα οποία δεν διαφέρουν στο περιεχόμενο τους από τις οδηγίες του 1931. Ωστόσο, ο βασικός σκοπός του Κώδικα είναι να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα ασφαλείας, ώστε να μην επαναληφθούν τα εγκλήματα που διαδραματίστηκαν στις φυλακές κατά τη διάρκεια του Β' Παγκοσμίου Πολέμου (πειράματα σε φυλακισμένους παρά τη θέλησή τους) [4]. Τονίζεται ιδιαίτερα η αναγκαιότητα «εθελοντικής συγκατάθεσης» των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες.

Η εφαρμογή περισσότερο αυστηρών κανονισμών κατέστη επιτακτική μετά την τραγωδία της θαλιδομίδης. Η θαλιδομίδη είναι ένα φάρμακο που ανακαλύφθηκε το 1956 και χρησιμοποιήθηκε ευρέως ως ηρεμιστικό [5]. Πολύ σύντομα, όμως, αποδείχθηκε ότι προκαλεί τερατογένεση όταν χορηγείται σε γυναίκες εγκύους. Έτσι, τα φάρμακα αποφασίστηκε να δοκιμάζονται και για τερατογένεση σε ζώα πριν χορηγηθούν στον άνθρωπο [6].

Ακολουθεί το 1964 η Διακήρυξη του Ελσίνκι (I) από την Παγκόσμια Ιατρική Ένωση (**World Medical Association – WMA**), η οποία το 1975 τροποποιεί στο Τόκιο το αρχικό έγγραφο και συντάσσει την Διακήρυξη του Ελσίνκι (II), η οποία αποτελεί και το βασικότερο νομοθετικό έγγραφο των κλινικών μελετών. Στη Διακήρυξη του Ελσίνκι (II) για πρώτη φορά γίνεται αναφορά στην ανάγκη έγκρισης των κλινικών μελετών από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας.

Από το 1975 η Διακήρυξη του Ελσίνκι έχει τροποποιηθεί 4 φορές, το 1983 στη Βενετία, το 1989 στο Χονγκ Κονγκ, το 1996 στη Νότια Αφρική και το 2000 στη Σκωτία [7].

2.3. 2000 – Η αναθεωρημένη Διακήρυξη του Ελσίνκι

Κατά την 52^η συνεδρίαση του WMA υιοθετήθηκε η πέμπτη αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Ήδη από το 1997 άρχισαν να εκφράζονται ανησυχίες για την ανάγκη αναθεώρησης του κειμένου του 1996 [8].

Η αναθεώρηση της Σκοτίας το 2000 περιλαμβάνει προσθήκες, οι οποίες αφορούν κυρίως στη χρήση του εικονικού φαρμάκου στις κλινικές μελέτες, τη γραπτή συγκατάθεση ειδικών κατηγοριών ασθενών και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των κλινικών μελετών [7].

Στο άρθρο 29 αναφέρεται ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μιας νέας θεραπείας θα πρέπει να συγκρίνονται με τα θεραπευτικά σχήματα που είναι ήδη εμπορικά διαθέσιμα. Η χρήση του εικονικού φαρμάκου επιτρέπεται μόνο στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διαθέσιμη άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου [9]. Ωστόσο, η σύγκριση ενός ερευνητικού φαρμάκου με το εικονικό είναι αρκετές φορές απαραίτητη, προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της νέας θεραπείας [9]. Το περιεχόμενο, εξάλλου, της συγκεκριμένης οδηγίας είναι πολύ γενικό. Έτσι, δεν γίνεται διαχωρισμός μεταξύ των ασθενειών που απειλούν τη ζωή του ανθρώπου και άλλων λιγότερο επικίνδυνων. Για παράδειγμα, δεν είναι δυνατό να ισχύει κατά τον ίδιο ακριβώς τρόπο η παραπάνω δήλωση για συμπτώματα όπως ο πονοκέφαλος και οι αϋπνίες και για νόσους όπως ο καρκίνος, η καρδιακή ανεπάρκεια και το AIDS [10], στις οποίες η χρήση εικονικού φαρμάκου ως φάρμακο αναφοράς μπορεί πράγματι να χαρακτηριστεί ανήθικη.

Όσον αφορά στη συγκατάθεση του ασθενούς, η Διακήρυξη κάνει μια ιδιαίτερη αναφορά στα παιδιά και τους ανηλίκους, στους ψυχασθενείς, σε εκείνους που πάσχουν από πολύ βαριά νόσο και στους ασθενείς που δεν έχουν πρόσβαση σε άλλη θεραπεία (για παράδειγμα ασθενείς του τρίτου κόσμου). Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται και η συγκατάθεση του νομικού αντιπροσώπου τους και κάποιου μάρτυρα, προκειμένου να συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες [7]. Παρά το γεγονός ότι τα μέτρα για τις ειδικές αυτές κατηγορίες ασθενών είναι απαραίτητα, η οδηγία περιέχει ασάφειες και θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως πολύ «γενική» [8].

Επίσης, στην 5^η αναθεώρηση της Διακήρυξης του Ελσίνκι, τονίζεται το γεγονός ότι ο σχεδιασμός και τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών θα πρέπει να δημοσιεύονται ανεξάρτητα από το αν το ερευνητικό φάρμακο αποδείχθηκε ανώτερο σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε σχέση με το συγκρινόμενο φάρμακο αναφοράς [11]. Η δήλωση αυτή είναι αναμενόμενο να προκαλέσει την αντίδραση των φαρμακευτικών εταιριών, οι οποίες δεν επιθυμούν να ανακοινώνονται δημοσίως τα αποτελέσματα μιας αποτυχούς, για το φάρμακό τους, μελέτης.

Αρκετά, συχνά, αναφέρεται ως έλλειψη της Διακήρυξης του Ελσίνκι η απουσία της περιγραφής της σχέσης της Επιτροπής Δεοντολογίας με τους υπόλοιπους παράγοντες μιας κλινικής μελέτης (χορηγού, ερευνητή, ασθενών, κλπ) [12].

Παρά το γεγονός ότι ο ρόλος της επιτροπής είναι σαφής όσον αφορά στην έγκριση των ερευνητικών προγραμμάτων, δεν διευκρινίζονται τα καθήκοντά της κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της.

Για όλους τους λόγους που αναφέρθηκαν η τελευταία αναθεώρηση του Ελσίνκι δεν έχει γίνει αποδεκτή από όλους τους παράγοντες που εμπλέκονται με τις κλινικές μελέτες. Έτσι, ενώ η Ευρώπη και η Ιαπωνία την έχουν αποδεχτεί, στην Αμερική οι εκπρόσωποι του FDA (Food and Drug Administration) με δηλώσεις τους αρνήθηκαν να ενσωματώσουν τις νέες διατάξεις στους κανονισμούς που διέπουν την έρευνα των φαρμάκων [13].

2.4. Ορθή Κλινική Πρακτική (Good Clinical Practice – GCP)

Για πολλά χρόνια οι κανονισμοί διεξαγωγής των κλινικών μελετών που ίσχυαν στις ΗΠΑ θεωρούνταν οι πιο αυστηροί και οι δοκιμές που διενεργούνταν εκεί οι πιο αξιόπιστες. Έτσι, οι αρμόδιες αρχές στην Αμερική που είναι υπεύθυνες για την έγκριση κυκλοφορίας νέων φαρμάκων, δηλαδή ο FDA, δεν δεχόταν στοιχεία μελετών που είχαν διεξαχθεί σε χώρες εκτός των ΗΠΑ. Το επιχείρημα του FDA ήταν ότι τα στοιχεία αυτά δεν είναι αξιόπιστα και η ποιότητά τους είναι πολύ φτωχή [14].

Πολλά κράτη της Ευρώπης, μεταξύ των οποίων η Αγγλία, η Γερμανία και η Γαλλία, προκειμένου να βελτιώσουν την ποιότητα των στοιχείων των μελετών που διενεργούνταν στη χώρα τους, καθιέρωσαν την εφαρμογή κανόνων για τις κλινικές δοκιμές που έμοιαζαν με εκείνους των ΗΠΑ [15].

Το 1991 πρωτοεφαρμόστηκαν στην Ευρώπη οι αρχές της «Ορθής Κλινικής Πρακτικής για μελέτες σε ιατρικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα» - Good Clinical Practice for Trials on Medicinal product in the European Community (91/507/EEC) [16], [17]. Οι αρχές αυτές υποστηρίζουν ότι οι κλινικές δοκιμές σε όλες τις φάσεις τους θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την Ορθή Κλινική Πρακτική και περιέχουν σαφείς οδηγίες για τους ρόλους όλων των μελών που εμπλέκονται στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών.

Το 1997 στα πλαίσια του Διεθνούς Συνεδρίου Εναρμόνισης (International Conference of Harmonization – ICH), συντάχθηκαν οι πρώτες διεθνείς οδηγίες GCP, έπειτα από συνομιλίες μεταξύ των αντιπροσώπων της Ευρώπης, των ΗΠΑ και της Ιαπωνίας [18]. Ο στόχος των GCPs είναι να επιβεβαιωθεί ότι οι κλινικές μελέτες διενεργούνται σύμφωνα με υψηλά δεοντολογικά και επιστημονικά πρότυπα. Τα GCPs περιγράφουν με ακρίβεια και σαφήνεια το ρόλο, τις υποχρεώσεις και τις αρμοδιότητες όλων όσων εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες [19]. Με τον τρόπο αυτό εξασφαλίζεται υψηλή ποιότητα στο σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου, στη διεξαγωγή της μελέτης και στην καταγραφή των στοιχείων που προέρχονται από την έρευνα, ενώ παράλληλα αυξάνεται η ευαισθησία και η γνώση για τα θέματα ηθικής που θα πρέπει να διέπουν τις κλινικές μελέτες [20].

2.5. Ευρώπη – Η Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες

Σύμφωνα με τη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Οδηγία είναι η κοινοτική πράξη η οποία περιέχει ένα σύνολο επιδιωκόμενων αποτελεσμάτων, καθώς και την εντολή προς τα κράτη μέλη όπως, εντός ορισμένης προθεσμίας, θέσουν σε ισχύ τις αναγκαίες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις για την επίτευξη των αποτελεσμάτων αυτών [21]. Με βάση την αντίστοιχη οδηγία το κράτος μέλος υποχρεούται να προσαρμόσει την εθνική του νομοθεσία, κατά τρόπο ώστε να επιτευχθούν τα αποτελέσματα τα οποία επιδιώκει η οδηγία. Συνεπώς, με την οδηγία επιδιώκεται η προοδευτική, ελάχιστη ή μη, εναρμόνιση των εθνικών νομοθεσιών των κρατών μελών επί ενός θέματος.

Το 1991 μορφοποιήθηκε το πρώτο πρόχειρο έγγραφο της ευρωπαϊκής οδηγίας για τις κλινικές μελέτες. Κυκλοφόρησε στις 26 Φεβρουαρίου του 2001 και άρχισε να ισχύει από 1 Μαΐου 2001. Αποτελεί την πρώτη οδηγία που αφορά μόνο στις κλινικές μελέτες και ισχύει για όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Αυστρία, Βέλγιο, Δανία, Φινλανδία, Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα, Ιρλανδία, Ιταλία, Ισπανία, Λουξεμβούργο, Πορτογαλία, Σουηδία, Ολλανδία και Μεγάλη Βρετανία), τα οποία θα πρέπει να τροποποιήσουν την εθνική τους νομοθεσία μέχρι το Μάιο του 2003, ενώ μέχρι το Μάιο του 2004 η οδηγία θα πρέπει να εφαρμόζεται πλήρως από όλα τα κράτη μέλη.

Ο σκοπός της οδηγίας είναι η απλοποίηση και η εναρμόνιση των κλινικών μελετών με τη θέσπιση σαφούς και διαφανούς διαδικασίας και με τη δημιουργία συνθηκών κατάλληλων για τον αποτελεσματικό συντονισμό των μελετών αυτών από τους αρμόδιους φορείς στην Κοινότητα [22]. Πιο συγκεκριμένα εναρμόνιση αποσκοπεί κυρίως στην εξάλειψη διαφορών μεταξύ των κρατών μελών ως προς την διεξαγωγή των μελετών και ως προς τη λειτουργία των επιτροπών Δεοντολογίας.

Στην αρχή της οδηγίας αναφέρεται ότι βασίζεται στις αρχές της ορθής Κλινικής Πρακτικής [23], οι οποίες «αποτελούν το σύνολο διεθνώς αναγνωρισμένων ποιοτικών απαιτήσεων δεοντολογικού και επιστημονικού χαρακτήρα που πρέπει να τηρούνται κατά το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την κοινοποίηση των κλινικών μελετών στις οποίες συμμετέχουν άνθρωποι. Η τήρηση της ορθής κλινικής πρακτικής εξασφαλίζει την προστασία των δικαιωμάτων, της ασφάλειας και της ακεραιότητας των συμμετεχόντων, καθώς και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων των δοκιμών».

Η καινούργια οδηγία εστιάζεται κυρίως στην προστασία των συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες, στην Επιστημονική Επιτροπή, της οποίας ο ρόλος διευρύνεται και καθορίζεται ο χρόνος έγκρισης του ερευνητικού πρωτοκόλλου σε 30 ημέρες, στις επιθεωρήσεις που είναι δυνατό να λάβουν χώρα από οποιοδήποτε κράτος μέλος – οι επιθεωρήσεις πριν την οδηγία πραγματοποιούνταν στις χώρες της Ευρώπης πολύ σπάνια [24]. Παράλληλα, τονίζεται η ανάγκη για γνωστοποίηση και αναφορά όλων των διαδικασιών,

εγγράφων και ανεπιθύμητων ενεργειών στην αρμόδια υπηρεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Η εφαρμογή της οδηγίας θα επιφέρει σημαντικές βελτιώσεις στον τομέα των κλινικών μελετών στην Ευρώπη. Αρχικά, θα επιτευχθεί εναρμόνιση όχι μόνο σε επίπεδο διαδικασιών, αλλά και σε επίπεδο προστασίας της ακεραιότητας των συμμετεχόντων, η οποία διέτρεχε συχνά κίνδυνο εξαιτίας των διαφορών στη νομοθεσία των κρατών μελών [25]. Η εναρμόνιση θα οδηγήσει σε μείωση του χρόνου έναρξης μιας κλινικής μελέτης, αφού θα απαιτούνται σε όλα τα κράτη μέλη τα ίδια έγγραφα, ενώ η απλούστευση των διαδικασιών έγκρισης από την Επιστημονική Επιτροπή θα μειώσει το κόστος και θα αυξήσει την ποιότητα των μελετών.

Αρκετά συχνά, ωστόσο, εκφράζονται ανησυχίες από τα κράτη μέλη και τις βιομηχανίες φαρμάκων για τα αποτελέσματα της εφαρμογής της οδηγίας [26]. Οι προβληματισμοί αφορούν κυρίως την πιθανή καθυστέρηση των κλινικών μελετών εξαιτίας της γραφειοκρατίας, την αύξηση του κόστους και χρόνου δίχως την ταυτόχρονη βελτιστοποίηση του οφέλους των ασθενών, την απώλεια πλεονεκτήματος έναντι των ΗΠΑ και τελικά την αδυναμία διενέργειας μελετών στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης [18].

2.6. Ελλάδα – Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)

Στην Ελλάδα πριν από τη διεξαγωγή μιας κλινικής μελέτης απαιτείται η έγκριση της Επιστημονικής Επιτροπής και του Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου, καθώς και η έγκριση του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων [27].

Σύμφωνα με το ICH [28] η Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο του κέντρου στο οποίο πρόκειται να διεξαχθεί μια κλινική μελέτη αποτελούν έναν ανεξάρτητο οργανισμό. Η Επιστημονική Επιτροπή / Διοικητικό Συμβούλιο εξετάζουν την ορθότητα του πρωτοκόλλου και επιβεβαιώνουν την ορθότητα του σκοπού διενέργειας του ερευνητικού προγράμματος, με άξονα το όφελος του ασθενούς. Επίσης, ελέγχει την καταλληλότητα του κύριου ερευνητή και των εγκαταστάσεων του κέντρου, επιθεωρηθεί το Έντυπο Συγκατάθεσης που θα υπογραφεί από τον ασθενή και παρακολουθεί τη μελέτη καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της, τις ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανό να παρουσιαστούν και ενημερώνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα για την πορεία του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

Ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ) ιδρύθηκε το 1983 με το Νόμο 1316 και αποτελεί νομικό πρόσωπο δημοσίου δικαίου του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας. Η αποστολή του είναι η προστασία της Δημόσιας Υγείας στην Ελλάδα, όσον αφορά στην κυκλοφορία φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης, κτηνιατρικά φάρμακα και ζωοτροφές, συμπληρώματα διατροφής και τρόφιμα ειδικής διατροφής, βιοκτόνα προϊόντα, ιατρικά βοηθήματα, καλλυντικά [15].

Το όργανο αποφάσεων του ΕΟΦ είναι το Διοικητικό Συμβούλιο, το οποίο αποτελείται από τον Πρόεδρο, τον Αντιπρόεδρο και το Γραμματέα. Ο ΕΟΦ

πραγματοποιεί την αποστολή του μέσω των προεγκριτικών και μετεγκριτικών ελέγχων. Στα πλαίσια των προεγκριτικών ελέγχων εντάσσονται οι εγκρίσεις άδειας κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης και κτηνιατρικής χρήσης, η παρακολούθηση των κλινικών δοκιμών, και οι διαδικασίες έγκρισης κυκλοφορίας λοιπών φαρμακευτικών προϊόντων. Οι μετεγκριτικοί έλεγχοι περιλαμβάνουν τη φαρμακοεπαγρύπνιση, που αποτελεί μια συνεχή παρακολούθηση της ασφάλειας των φαρμάκων που κυκλοφορούν και βασίζεται στη συλλογή και αξιολόγηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και αλληλεπιδράσεων που καταγράφουν σε ένα ειδικό εμπιστευτικό έντυπο της Κίτρινης Κάρτας οι υγειονομικοί και οι υπεύθυνοι φαρμακοεπαγρύπνισης των φαρμακευτικών εταιριών. Οι μετεγκριτικοί έλεγχοι αφορούν επίσης και στους ελέγχους μονάδων παραγωγής και κυκλοφορίας καθώς και στους εργαστηριακούς ελέγχους [25].

Οι δράσεις του ΕΟΦ σχετικά με τις κλινικές μελέτες βασίζονται στο νόμο της 12 Δεκεμβρίου 1984, ο οποίος μέσω των διατάξεών του θέτει τις «γενικές και ειδικές προϋποθέσεις για την προστασία του ανθρώπου κατά τις κλινικές δοκιμές των φαρμάκων και τους όρους διεξαγωγής τους» [26]. Σύμφωνα με τον παραπάνω νόμο οι κλινικές δοκιμές είναι οι συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους για την ανακάλυψη ή την επιβεβαίωση των ενεργειών ή των ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα, καθώς και οι μελέτες φαρμακοκινητικής. Οι μελέτες ταξινομούνται σε Φάσης I έως IV.

Ο νόμος του 1984 ορίζει ότι οι κλινικές μελέτες επιτρέπεται να διεξάγονται όταν οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ιατρικά αποδεκτές, ο ασθενής έχει ενημερωθεί και δώσει τη συγκατάθεσή του για τη συμμετοχή του στη δοκιμή, ο ερευνητής διαθέτει επαρκή πείρα και το κέντρο είναι κατάλληλα εξοπλισμένο, έχουν προηγηθεί τοξικολογικοί και φαρμακολογικοί έλεγχοι του ερευνητικού φαρμάκου, ο γιατρός έχει ενημερωθεί για τα αποτελέσματά τους και οι συμμετέχοντες είναι ασφαλισμένοι από τη χορηγό εταιρία σε περίπτωση θανάτου ή βλάβης της υγείας τους.

Ο ΕΟΦ σύμφωνα με το παραπάνω νόμο πρέπει να ενημερώνεται για τις πιθανές τροποποιήσεις στο πρωτόκολλο, για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, για την εισαγωγή των ερευνητικών φαρμάκων στην Ελλάδα και με γραπτή έκθεση για τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών με την αποπεράτωσή τους [29].

Εξέλιξη του νόμου του 1984 αποτελεί η καινούργια οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Η Ελλάδα, όπως και τα υπόλοιπα κράτη μέλη έχει την υποχρέωση να τροποποιήσει την νομοθεσία της σύμφωνα με την παραπάνω οδηγία πριν το Μάιο του 2003, ενώ πριν το Μάιο του 2004 θα πρέπει οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα να διενεργούνται σε εναρμόνιση με τις υπόλοιπες χώρες της Κοινότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. The main page of the General Ministerial Directive in Prussia, pp 188-189, 1901 (Centralblatt der gesamten Unterrichtsverwaltung in Preussen, 1901)
2. Stauder A, The acceptable medical research in healthy and ill men (Die Zulässigkeit ärztlicher Versuche an gesunden und kranken Menschen), Munch. Med. Wschr., 1931
3. Compilation of Selected Acts within the Jurisdiction of the Committee on Interstate and foreign Commerce, Washington, Government Printing Office, 1979
4. N. Howard – Jones, Human experimentation in historical and ethical perspectives, Soc. Sci. Med., 1982
5. Great Britain, Ministry of Health, Deformities Caused by Thalidomide, HMSO, 1964
6. United States, Code of Federal Regulations, Title 21, Government Printing Office, 1979
7. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical principles for Medical Research Involving Human Subjects, Bulletin of the World Health organization, 2001
8. HP Forster, E Emanuel, C. Grady, The 2000 revision of the Declaration of Helsinki: a step forward or more confusion?, The Lancet, 2001
9. JA Lewis, B. Jonsson, G. Kreutz, Placebo – controlled trials and the Declaration of Helsinki, The Lancet, 2002
10. DB Greco, Revising the declaration of Helsinki: ethics vs economics or the fallacy of urgency, Can HIV AIDS Policy Law Rev, 2000
11. A fifth amendment for Declaration of Helsinki, The Lancet, 2000
12. FP Crawley, The Dilemmas involved in revising the Declaration of Helsinki, DrugDev, 2001
13. V. Brower, Science versus ethics, European Molecular biology Organization, EMBO reports, 2001
14. DR Hutchinson, How drugs are developed, Brookwood medical Publications, 1993
15. www.eof.org - Γενικά
16. M. de Boer, The Rotterdam Cancer Institute, Good Clinical practice, 1995
17. UF Legler, Experiences with GLP / GCP from pharmaceutical industry's viewpoint, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1993
18. European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
19. D. Switula, Principles of good clinical practice in clinical research, Sci Eng Ethics, 2000
20. KD Ramsch, Experiences with GCP in the pharmaceutical industry, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1993
21. ΠΙ Κανελλόπουλος, Το δίκαιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Εκδόσεις Αντ. Ν. Σακκούλα, 1999

22. N. Singarayer, Regulation of clinical trials in the European Union: new regime, International Journal of Pharmaceutical Medicine, 2001
23. ΟΔΗΓΙΑ 2001/20/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ, Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων, 2001
24. S. Geussenhainer, Status of the GCP guidelines in Europe, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1993
25. R. Watson, EU harmonises rules for trials, BMJ, 2001
26. P. O'Donnell, European Change is still in the air, Applied Clinical Trials, 2002
27. Νόμος 1984, Θέμα: Διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φαρμάκων και προστασία του ανθρώπου, Ελληνική Δημοκρατία Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας Δ/ση Φαρμάκων και Φαρμακείων, Αθήνα, 12 Δεκεμβρίου 1984
28. www.ich.org/gcp Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
29. www.eortc.be/services Ethical and Legal issues

Κεφάλαιο 3

3. Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

3.1. Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο 3 θα πραγματοποιηθεί μια ιστορική αναδρομή στην έννοια τη Ποιότητας, θα δοθούν ορισμοί της. Ιδιαίτερα θα περιγραφεί ο σκοπός Διασφάλισης Ποιότητας και η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας και τέλος θα καθοριστεί η έννοια της Ποιότητας στο χώρο των κλινικών μελετών.

3.2. Η Ιστορία της ποιότητας

Η πρώτη αναφορά στην έννοια της ποιότητας φαίνεται ότι έγινε στην Αρχαία Ελλάδα από τον Αριστοτέλη [1], οποίος την όρισε ως «το σύνολο των χαρακτηριστικών των υπαρχόντων αντικειμένων που τα κάνουν και διαφέρουν μεταξύ τους». Σε όλη τη διάρκεια των αρχαίων χρόνων, εξάλλου, η ποιότητα, ακόμα και στους λαούς που δεν είχε προσδιοριστεί και οριστεί με ακρίβεια, ήταν άμεσα συνδεδεμένη με τις διαδικασίες παραγωγής της καθημερινής ζωής. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι πυραμίδες της Αιγύπτου. Οι Αιγύπτιοι τεχνίτες εφάρμοζαν συστήματα ακριβών μετρήσεων και ελέγχου, γεγονός που αποδεικνύεται από την εντυπωσιακή εξακρίβωση ότι δεν είναι δυνατό να τοποθετηθεί ούτε η λεπίδα ενός μαχαριού ανάμεσα στις πέτρες των πυραμίδων. Το αποτέλεσμα της τόσο μεγάλης ακρίβειας οφείλεται στη συστηματική χρησιμοποίηση πολύ καλά αναπτυγμένων μεθόδων και διαδικασιών, καθώς στα εργαλεία άριστων μετρήσεων [2].

Κατά το Μεσαίωνα στην Ευρώπη αναφέρεται ότι οι τεχνίτες ήταν ταυτόχρονα κατασκευαστές αλλά και ελεγκτές των προϊόντων τους. Η άμεση επαφή τους με τους πελάτες τους βοήθησε να συνειδητοποιήσουν τη αναγκαιότητα ποιοτικών προϊόντων για τα οποία ήταν υπεύθυνοι οι ίδιοι οι κατασκευαστές τους.

Στις αρχές του 1900 ο F. Taylor εισήγαγε μια νέα φιλοσοφία στην παραγωγή. Ο κύριος άξονάς της ήταν ο διαχωρισμός μεταξύ της λειτουργίας του σχεδιασμού, για την οποία ήταν υπεύθυνοι οι managers και οι μηχανικοί και της λειτουργίας της εκτέλεσης με υπεύθυνους τους εργάτες και τους προϊστάμενους τους. Η εφαρμογή της φιλοσοφίας του Taylor οδήγησε σε μεγαλύτερη παραγωγή, αφού οι εργάτες δεν διέθεταν κατάλληλη εκπαίδευση για να ασχοληθούν με το σχεδιασμό και οι μηχανικοί απέδιδαν καλύτερα στη συγκεκριμένη λειτουργία.

Ωστόσο, ο διαχωρισμός στα στάδια της παραγωγής κατέστησε αδύνατο τον έλεγχο ολόκληρης της παραγωγικής διαδικασίας και επέβαλε τη συγκρότηση ειδικών ομάδων ελεγκτών. Έτσι, το πρωταρχικό μέσο διασφάλισης της ποιότητας ήταν οι επιθεωρήσεις. Αργότερα, εντάχθηκαν στο οργανόγραμμα των βιομηχανιών τμήματα ποιότητας με αποκλειστικό τους καθήκον τον έλεγχο της ποιότητας όλων των διαδικασιών παραγωγής. Οι εργαζόμενοι από τη βαθμίδα της ανώτατης διοίκησης έως τους εργάτες έχασαν το ενδιαφέρον τους για τα ποιοτικά προϊόντα, αφού δεν διέθεταν πλέον τον έλεγχο πάνω στην ποιότητα του τελικού προϊόντος.

Μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο στα τέλη του 1940 και στις αρχές του 1950, ο κυριότερος στόχος των βιομηχανιών στις ΗΠΑ ήταν η αύξηση της παραγωγής και ο έλεγχος συνέχισε να αποτελεί καθήκον μόνο των υπευθύνων ποιότητας.

Ταυτόχρονα την ίδια εποχή, δύο Αμερικανοί σύμβουλοι, ο Dr. J. Juran και ο Dr. E. Deming, εισήγαγαν στην Ιαπωνία την έννοια των τεχνικών στατιστικού ποιοτικού ελέγχου. Σε αντίθεση με την μέχρι τότε πολιτική των βιομηχανιών, οι Juran και Deming, αποφάσισαν να διδάξουν τη φιλοσοφία τους, όχι μόνο στα τμήματα ποιότητας, αλλά και στην ανώτατη διοίκηση των επιχειρήσεων. Το αποτέλεσμα ήταν η εφαρμογή της ποιότητας σε όλα τα κομμάτια της βιομηχανίας και η υιοθέτηση της πολιτικής συνεχούς βελτίωσης. Η επιτυχημένη πορεία των ιαπωνικών προϊόντων συνεχίστηκε με τη διείσδυσή τους στις αγορές του Δυτικού κόσμου, τη δεκαετία του 1970. Οι καταναλωτές, αποκτώντας την εμπειρία της διαφοράς μεταξύ των ιαπωνικών και των αμερικανικών προϊόντων, αύξησαν τις απαιτήσεις τους για μεγαλύτερη ποιότητα, αξιοπιστία και μικρότερο κόστος στις υπηρεσίες και τα προϊόντα που τους προσφέρονταν.

Το 1980 ο επιχειρηματικός κόσμος των ΗΠΑ άρχισε να συνειδητοποιεί την κρίση. Μετά από τρεις δεκαετίες προσφοράς του Deming στις ιαπωνικές βιομηχανίες, οι επιχειρήσεις του δυτικού κόσμου αναγνώρισαν την ανάγκη εξέλιξης τους, αφού έχασαν σημαντικό μερίδιο αγοράς και αισθάνθηκαν έντονη την απειλή του ανταγωνισμού. Έτσι ζήτησαν τη βοήθεια του Deming, ο οποίος από το 1980 έως το θάνατό του το 1993, συντέλεσε σημαντικά στην επαναστατική στροφή των αμερικανικών εταιριών προς την ποιότητα.

Σήμερα, η ποιότητα αποτελεί πρωταρχικό στόχο πολλών επιχειρήσεων σε όλο τον κόσμο και αποτελεί απαραίτητο στοιχείο για την ανάπτυξη και την επιβίωση των εταιριών στις σύγχρονες ανταγωνιστικές αγορές. Σε έρευνα που διενεργήθηκε από το Fortune σε 1000 εταιρίες, φάνηκε ότι το 76% των εταιριών εφαρμόζει συστήματα Ολικής Ποιότητας [3]. Χαρακτηριστικά σε ένα τεύχος του Business Week [4] αναφέρεται ότι από τη δεκαετία του 1990 και έπειτα η ποιότητα θα πρέπει να αποτελεί προτεραιότητα για όλες τις επιχειρήσεις.

Εξάλλου, η επιτακτική στροφή προς την ποιότητα καθίσταται σαφής και από τη συμπεριφορά των καταναλωτών. Οι ανάγκες των αγοραστών είναι πραγματικές και τα δικαιώματά τους δεν μπορούν να παραβιαστούν αλλά

ούτε καν και να διαπραγματευθούν . Η χαμηλή ποιότητα των προϊόντων αποτελεί παραβίαση των δικαιωμάτων τους και οι καταναλωτές τοποθετώντας τον πήχη των απαιτήσεών τους συνεχώς πιο ψηλά καθιστούν απαραίτητη την εφαρμογή πολιτικής καινοτομιών, εξέλιξης και προσαρμογής από την πλευρά των επιχειρήσεων. Ο μοναδικός τρόπος για να επιβιώσει μια επιχείρηση είναι να κατανοήσει όσο το δυνατό περισσότερο τη συμπεριφορά και τις ανάγκες των καταναλωτών [5].

Βέβαια, παρά την ευρεία διάδοση της έννοιας της ποιότητας στην εποχή μας, πολλές επιχειρήσεις δεν εφαρμόζουν συστήματα ποιότητας και είναι αρκετοί εκείνοι που αμφισβητούν την αξία της εφαρμογής τους. Η πιθανή αποτυχία των συστημάτων ποιότητας οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ελλιπή γνώση αυτών που τα εφαρμόζουν. Στο μέλλον η έννοια της ποιότητας θα ταυτίζεται απόλυτα με την επιτυχία μιας επιχείρησης.

3.3. Ορισμός της ποιότητας

Η ποιότητα, όπως έχει οριστεί από το International Standardization Organization, είναι «Το σύνολο των χαρακτηριστικών και ιδιοτήτων ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας που αφορούν στη δυνατότητά τους να ικανοποιούν μια εκφρασμένη ή συναγόμενη ανάγκη του πελάτη» [6].

Διαφορετικά, ποιότητα είναι ο βαθμός καταλληλότητας χρήσης ενός προϊόντος για το σκοπό που έχει κατασκευαστεί (fitness for use) [7]. Εξάλλου, συχνά οι καταναλωτές ταυτίζουν την έννοια της ποιότητας με την ανωτερότητα και την αριστεία [2].

Επίσης σύμφωνα με το διεθνές πρότυπο ISO/FDIS 2001:2000 Ποιότητα είναι ο βαθμός στον οποίο ένα σύνολο εγγενών χαρακτηριστικών πληροί απαιτήσεις.

3.4. Έλεγχος ποιότητας

Ο έλεγχος ποιότητας αφορά στην επιθεώρηση του προϊόντος, μετά την ολοκλήρωση των επιμέρους σταδίων της παραγωγή του. Σκοπός του ελέγχου ποιότητας είναι να απομακρυνθούν τα ελαττωματικά προϊόντα από την παραγωγή, δηλαδή εκείνα που παρουσιάζουν απόκλιση από συγκεκριμένες προδιαγραφές [8].

Τα μειονεκτήματα αυτού του συστήματος είναι αρκετά. Αρχικά, το ελαττωματικό προϊόν έχει περάσει τα συγκεκριμένα στάδια παραγωγής και συνεπώς έχει προστεθεί σε αυτό αξία, η οποία χάνεται τελικά μετά την απομάκρυνσή του, δηλαδή η εταιρία ζημιώνεται. Άλλωστε, αρκετές φορές δεν ανιχνεύονται οι αποκλίσεις των ιδιοτήτων των προϊόντων από τις προδιαγραφές τους και έτσι παρά τον έλεγχο τα προϊόντα κυκλοφορούν στην αγορά και προκαλούν δυσαρέσκεια στους καταναλωτές. Αν προσεγγιστεί,

εξάλλου το θέμα από την πλευρά των εργαζομένων, επειδή ο έλεγχος της ποιότητας πραγματοποιείται αποκλειστικά από τους επιθεωρητές, τα άτομα στα διάφορα στάδια της παραγωγής δεν αισθάνονται υπεύθυνα για την ποιότητα της εργασίας τους, αλλά βασίζονται στις δραστηριότητες άλλων που θα ανιχνεύσουν στο τέλος πιθανά λάθη. Συνεπώς, ο έλεγχος ποιότητας είναι μια μέθοδος που δεν παρέχει τη δυνατότητα για προληπτικές ενέργειες, αλλά αντίθετα διορθώνει το αποτέλεσμα των λανθασμένων ενεργειών.

3.5. Διασφάλιση ποιότητας και διαδικασίες

Η διασφάλιση ποιότητας είναι το σύνολο των προγραμματισμένων και συστηματικών ενεργειών που θα πρέπει να πραγματοποιούνται, προκειμένου να δημιουργηθεί η βεβαιότητα ότι μια οντότητα μπορεί να ικανοποιήσει συγκεκριμένες απαιτήσεις ποιότητας [9].

Ο σκοπός της διασφάλισης ποιότητας είναι όχι μόνο να ελέγξει την ποιότητα του τελικού προϊόντος, αλλά και όλες τις δραστηριότητες που απαιτούνται μέχρι την ολοκλήρωση του προϊόντος ή της υπηρεσίας. Ο συστηματικός έλεγχος της κάθε δραστηριότητας ξεχωριστά εξασφαλίζει ότι αυτή γίνεται σωστά πριν ξεκινήσει η επόμενη. Έτσι, δεν χάνεται η αξία που προστίθεται στο προϊόν κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας.

Προκειμένου, ωστόσο να εφαρμοστούν τα συστήματα διασφάλισης ποιότητας, είναι απαραίτητο να καθοριστούν διαδικασίες. Όπως ακριβώς ο έλεγχος ποιότητας απαιτεί κάποιες προδιαγραφές – πρότυπα, έτσι και η διασφάλιση ποιότητας χρειάζεται τον καθορισμό συγκεκριμένων διαδικασιών. Οι διαδικασίες, περιγράφουν με λεπτομέρεια και σαφήνεια το σκοπό μιας δραστηριότητας, καθώς και το τρόπο, το χρόνο, τον τόπο και τα άτομα που είναι υπεύθυνα γι αυτή. Τις διαδικασίες ακολουθούν έγγραφα που αναφέρουν με λεπτομέρειες τα αποτελέσματα των δραστηριοτήτων. Έτσι, οι διαδικασίες διαφέρουν από τις απλές οδηγίες που δίνονται στους εργαζόμενους, δεδομένου ότι μπορούν να ελεγχθούν ανά πάσα στιγμή μέσω των εγγράφων, ενώ η σωστή εφαρμογή των οδηγιών μπορεί να διαπιστωθεί μόνο κατά τη διάρκεια που πραγματοποιείται η συγκεκριμένη εργασία [10].

Στη διασφάλιση ποιότητας στην επιθεώρηση (inspection) προστίθεται και η έννοια της αξιολόγησης (audit). Με την αξιολόγηση επιδιώκεται όχι μόνο η αναγνώριση λαθών στις διάφορες διαδικασίες, αλλά και η δημιουργία ενός σχεδίου δράσης, προκειμένου να διορθωθούν.

3.6. Διοίκηση Ολικής ποιότητας

Με την εφαρμογή, συνεπώς, των συστημάτων διασφάλισης ποιότητας εξασφαλίζεται ότι το τελικό προϊόν δεν θα είναι ελαττωματικό και θα ανταποκρίνεται στις ανάγκες του πελάτη. Όμως, δεν λαμβάνονται υπόψη άλλες σημαντικές λειτουργίες και μονάδες της επιχείρησης, όπως είναι η

χρηματοοικονομία και το κόστος, το marketing και η έρευνα αγοράς, οι πωλήσεις και οι υπηρεσίες μετά από αυτές (after sales service). Την αδυναμία αυτή των συστημάτων διασφάλισης ποιότητας καλύπτει η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας, με την οποία επιτυγχάνεται σύνδεση της ποιότητας με τις υπόλοιπες λειτουργίες μιας εταιρίας. Η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας είναι, επομένως, ο συνδυασμός μιας φιλοσοφίας διοίκησης και των απαραίτητων εργαλείων που απαιτούνται για την εφαρμογή της στις επιχειρήσεις.

Στηρίζεται σε τρεις αρχές, που είναι η επικέντρωση στον πελάτη, η συμμετοχή και η ομαδική εργασία και η συνεχής βελτίωση και μάθηση [11] και σύμφωνα με τον Kanji ο άνθρωπος είναι το βασικό συστατικό για την επίτευξη και των τριών αρχών [12]. Σήμερα, περισσότερο από ποτέ, η επιβίωση σε μακροπρόθεσμους ορίζοντες, μιας επιχείρησης θεωρείται ότι συνδέεται άμεσα με την ικανότητά της να παράγει προϊόντα και υπηρεσίες που φτάνουν ή και ξεπερνούν τις προσδοκίες των καταναλωτών σε θέματα ποιότητας. Επειδή, ακριβώς, η Διοίκηση Ολικής Ποιότητας εστιάζεται στην ικανοποίηση του πελάτη αποτελεί ίσως την πιο επιτυχημένη προσέγγιση των επιχειρήσεων προς τους καταναλωτές [13], [14], [15].

3.7. Η έννοια της Ποιότητας στο χώρο των κλινικών μελετών

Από τα προηγούμενα κεφάλαια, κατέστη σαφές το γεγονός ότι ο σκοπός της διεξαγωγής των κλινικών μελετών είναι η ανακάλυψη νέων φαρμάκων με απώτερο στόχο την καταπολέμηση νόσων που πλήττουν για πολλά χρόνια τον άνθρωπο και την αντιμετώπιση νέων ασθενειών που εμφανίζονται και απειλούν τη ζωή του ανθρώπινου είδους.

Για τις φαρμακευτικές εταιρίες η διεξαγωγή των κλινικών μελετών διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, δεδομένου ότι η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών μορίων συνδέεται άμεσα με την μακροχρόνια επιβίωση μιας επιχείρησης στο χώρο των φαρμάκων. Επιχειρήσεις που δεν εντάσσουν συνεχώς στο δυναμικό τους νέα εξελιγμένα προϊόντα, δεν είναι ανταγωνιστικές και καθίστανται στάσιμες και προβληματικές.

Το παραπάνω φαινόμενο έχει καταστεί πολύ έντονο τα τελευταία χρόνια εξαιτίας των εντεταμένων πιέσεων του ανταγωνισμού. Στα πλαίσια, λοιπόν, του έντονου ανταγωνιστικού περιβάλλοντος που έχει διαμορφωθεί στον επιχειρηματικό κόσμο στις μέρες μας, η ανάγκη για ποιότητα των ερευνητικών προγραμμάτων έγινε επιτακτική.

3.7.1. Το διπλό περιεχόμενο της έννοιας της ποιότητας των κλινικών μελετών

Η έννοια της ποιότητας στο χώρο των κλινικών μελετών έχει διπλό περιεχόμενο. Αρχικά, αφορά στα δεδομένα που συλλέγονται από μια κλινική

μελέτη και τα αποτελέσματά της, δεδομένου ότι η ποιότητά τους αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την εγκυρότητα και το κύρος της μελέτης σε παγκόσμιο επίπεδο, αλλά και για την αξία των συμπερασμάτων που προκύπτουν από τη διεξαγωγή της, προκειμένου τα πορίσματα της έρευνας να εφαρμοστούν ή όχι στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ταυτόχρονα η ποιότητα μιας κλινικής μελέτης συνδέεται άμεσα με την ασφάλεια και την τήρηση των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων σε ερευνητικά προγράμματα, καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής τους. Παρά το γεγονός ότι ο στόχος των κλινικών μελετών είναι η ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών μορίων, ο στόχος αυτός δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να επιτυγχάνεται εις βάρος της υγείας και των δικαιωμάτων των συμμετεχόντων.

Είναι ανάγκη, ωστόσο, να τονιστεί το γεγονός ότι για την ποιότητα των κλινικών μελετών δεν έχουν καθοριστεί σαφείς και μετρήσιμοι δείκτες, με τους οποίους θα ήταν δυνατή η αξιολόγηση της ποιότητας των κλινικών μελετών μιας επιχείρησης, καθώς και η συγκριτική αξιολόγηση των επιχειρήσεων σε παγκόσμιο επίπεδο, όσον αφορά στην έρευνα των φαρμάκων.

3.7.2. Οι διαδικασίες των κλινικών μελετών – Εργαλείο ποιότητας

Η ποιότητα, στους τομείς της ανθρώπινης και επιχειρηματικής δραστηριότητας, επιτυγχάνεται με την εφαρμογή συστημάτων διασφάλισης ποιότητας. Με στόχο την ποιότητα, όπως έχει ήδη αναφερθεί, σχεδιάστηκαν και εφαρμόζονται παγκοσμίως κάποιες γενικές αρχές διεξαγωγής των κλινικών μελετών, τα GCPs. Η ανάγκη εφαρμογής των κανόνων των GCPs είναι επιτακτική, προκειμένου τα αποτελέσματα και τα στοιχεία που προκύπτουν από την έρευνα των φαρμακευτικών εταιριών να γίνονται αποδεκτά και σεβαστά για την ποιότητά τους από τις αρμόδιες αρχές σε όλο τον κόσμο.

Στην καθημερινή πράξη των κλινικών μελετών, ωστόσο, δεν αρκούν κάποιες γενικές αρχές που ορίζουν απλά τις κατευθυντήριες γραμμές της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, όσο καλά και αν είναι σχεδιασμένες. Κι αυτό διότι η νομοθεσία των κλινικών μελετών δεν καθορίζει με σαφήνεια τις αρμοδιότητες των ατόμων που εμπλέκονται στις κλινικές μελέτες, τον τρόπο με τον οποίο θα εφαρμοστούν οι κανονισμοί και το χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση των διαφόρων φάσεων μιας κλινικής μελέτης.

Η διασφάλιση ποιότητας, όπως έχει ήδη επισημανθεί, απαιτεί τον καθορισμό συγκεκριμένων διαδικασιών, που να περιγράφουν με σαφήνεια το σκοπό της δραστηριότητας, τον τρόπο, το χρόνο και τα άτομα που εμπλέκονται σε αυτή. Στο χώρο, λοιπόν, των φαρμάκων, προκειμένου να διασφαλιστεί η ποιότητα των κλινικών μελετών, σχεδιάζονται και εφαρμόζονται διαδικασίες που ονομάζονται Standard Operating Procedures – SOPs. Τα SOPs καθορίζουν με λεπτομέρεια τον τρόπο με τον οποίο μια φαρμακευτική εταιρία μπορεί να εντάξει στην καθημερινή πρακτική της διεξαγωγή των κλινικών μελετών τα

πρότυπα των GCPs. Τα SOPs είναι, δηλαδή, διαδικασίες, οι οποίες καθορίζουν τις δραστηριότητες που πρέπει να γίνουν, τα άτομα που είναι υπεύθυνα για τη διεκπεραίωσή τους, τον τρόπο, το χρόνο και τον τόπο που θα επιτευχθούν, καθώς και την αιτία για την οποία οι συγκεκριμένες διαδικασίες οφείλουν να εφαρμοστούν. Ο σχεδιασμός των διαδικασιών δεν έχει ως στόχο να εντοπίσει τα εμπλεκόμενα άτομα, τα οποία εφαρμόσαν με λάθος τρόπο μια συγκεκριμένη δραστηριότητα, αλλά να περιορίσει τα λάθη στις διαδικασίες.

Είναι, άλλωστε, πολύ σημαντικό, τα SOPs, όπως και όλες οι διαδικασίες των συστημάτων διασφάλισης ποιότητας να είναι καλά σχεδιασμένα, να περιέχουν απλά και κατανοητά νοήματα και να ορίζουν με σαφήνεια τις αρμοδιότητες των εμπλεκόμενων προσώπων. Στην αντίθετη περίπτωση, διαδικασίες πολύπλοκες με ασαφή και δυσνόητες δραστηριότητες δεν έχουν εφαρμογή και προκαλούν σύγχυση στους εργαζόμενους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. ΟΤΕ, Διεύθυνση Οργάνωσης, Quality, 1991
2. JR Evans, WM Lindsay, The management and control of Quality, South – Westrn College Publishing, 4th Edition, 1999
3. EE Lawer, SA Mohrman, GE Ledford, Creating high performance organizations: practices and results of employee involvement and total quality managements in Fortune 1000 companies, San Francisko, CA: Jossey – Bass Publishers, 1995
4. “The quality imperative”, “Business Week”, 1991
5. RD. Blackwell, P.W Miniard, JF Engel, Consumer Behavior, Harcourt College Publishers, 9th Edition
6. ISO 8402
7. P. Crosby, Quality is free, New York: McGraw – Hill, 1979
8. EE Adam, ST Foster, Quality improvement approach and performance: multisite analysis nwithin a firm, Journal of Quality Management, 2000
9. ΕΛΟΤ 8402
10. L. Stebbing, Quality Assurance, Ellis Horwood, 3rd Edition, 1993
11. BS.4778: part 2., Quality vocabulary: quality concepts and related definitions, London: British Standards Institution, 1991
12. GK Kanjii, K. Kristensen, JJ Dahlgard, Quality motivation, Total Quality Management, 1995.
13. IO Ugboro, K. Obeng, Top management leadership, employee empowerment, job satisfaction and customer satisfaction in TQM organizations: an empirical study, Journal of Quality Management, 2000
14. R. Reed, DJ Lemak, NP Mero, Total quality and sustainable competitive advantage, Journal of Quality Management, 2000
15. L. Nilsson, MD Johnson, A. Gustafsson, The impact of quality practices on customer satisfaction and business results: product versus service organizations, Journal of Quality Management, 2001

Κεφάλαιο 4

4. Η ΑΥΤΟΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

4.1. Εισαγωγή

Το κεφάλαιο 4 αποτελεί το τελευταίο κεφάλαιο του θεωρητικού μέρους. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναλυθεί η έννοια του ελέγχου και της αυτοαξιολόγησης και η σύνδεσή τους με τον Κύκλο Deming και το μοντέλο EFQM. Στη συνέχεια θα πραγματοποιηθεί μια εκτενής περιγραφή και επεξήγηση της λογικής RADAD η οποία θα χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο στο πρακτικό μέρος της παρούσας εργασίας. Τέλος θα καταδειχθεί η αναγκαιότητα εφαρμογής της αυτοαξιολόγησης στο χώρο των κλινικών μελετών και θα περιγραφεί ο ρόλος του επιτηρητή και του αξιολογητή.

4.2. Η έννοια του ελέγχου

Κάθε οργανισμός, στα πλαίσια της σωστής λειτουργίας του, εισάγει ένα σύνολο κανόνων, οι οποίοι του επιτρέπουν να επιτύχει συγκεκριμένους στόχους. Στο σύγχρονο επιχειρηματικό κόσμο, κάθε επιχείρηση έχει πλέον υιοθετήσει την αξιολόγηση των δράσεων και αποτελεσμάτων της είτε μόνη της είτε με την εμπλοκή τρίτων, προκειμένου να επιβεβαιώσει ότι οι κανόνες εφαρμόζονται σωστά. Παραδοσιακά, οι περισσότερες συλλογικές αξιολογήσεις πηγάζουν από την έννοια του Ελέγχου [1].

Η έννοια του ελέγχου προήλθε από τον οικονομικό τομέα. Σύμφωνα με το Παγκόσμιο Λεξικό του Webster ως έλεγχος ορίζεται «μια συνηθισμένη εξέταση και παραβολή των λογαριασμών ή των οικονομικών αρχείων. Μια εξόφληση ή ρύθμιση των λογαριασμών ή μια οριστική εξόφληση των λογαριασμών». Η χρήση των ελέγχων συχνά εξαπλώνεται και σε άλλους τομείς όπως είναι η Ποιότητα και το Περιβάλλον.

Ο έλεγχος, ωστόσο, μπορεί να επεκταθεί σε όλες τις συλλογικές δραστηριότητες που διοικούνται από ένα σύνολο κανόνων, όπως είναι για παράδειγμα η διοίκηση του προσωπικού. Αποτελεί, δε, αδιαμφισβήτητη πραγματικότητα το γεγονός ότι σχεδόν για όλες τις μεγάλες εταιρίες η λειτουργία του ελέγχου συνδέεται με την εγγύηση της σωστής λειτουργίας σε όλους τους τομείς που η εταιρία θεωρεί ξεχωριστής σημασίας.

Καθώς, μάλιστα, η έννοια της αξιολόγησης ποιότητας [2] έχει αναπτυχθεί, η σημασία του ελέγχου Ποιότητας έχει επεκταθεί. Έτσι, οι έλεγχοι μπορεί να υποδιαιρεθούν σε έλεγχους προϊόντων, έλεγχους διαδικασίας και έλεγχους συστήματος. Τα τελευταία 30 χρόνια οι έλεγχοι συστήματος έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στο τομέα της ποιοτικής αξιολόγησης ειδικά μετά την εμφάνιση των προτύπων ISO σειράς 9000:1987.

4.3. Έλεγχος

“Έλεγχος είναι μια διαδικασία μέτρησης των επιτεύξεων (αποτελεσμάτων) , σύγκρισης τους με τα προγραμματισθέντα (στόχους) με σκοπό τη διόρθωση των τυχόν αποκλίσεων ώστε να εξασφαλιστεί η υλοποίηση των στόχων και να γίνουν οι βελτιωτικές ενέργειες.

Η βασική διαδικασία Ελέγχου προαποφασίζεται κατά το στάδιο του Σχεδιασμού και συμφωνείται σε όλα τα επίπεδα της Εταιρίας και περιλαμβάνει [3]:

- Τον καθορισμό προτύπων απόδοσης και των δεικτών αποτελέσματος
- Τη μέτρηση αποτελεσμάτων (κάθε πότε μετράμε, ποιος μετράει, πως αξιολογούμε τις μετρήσεις)
- Τη σύγκριση της επίτευξης (απόδοσης) με τα πρότυπα
- Την ανάλυση των αιτιών των αποκλίσεων
- Τη διαδικασία βελτίωσης και διόρθωσης

Για να είναι ο έλεγχος αποτελεσματικός θα πρέπει:

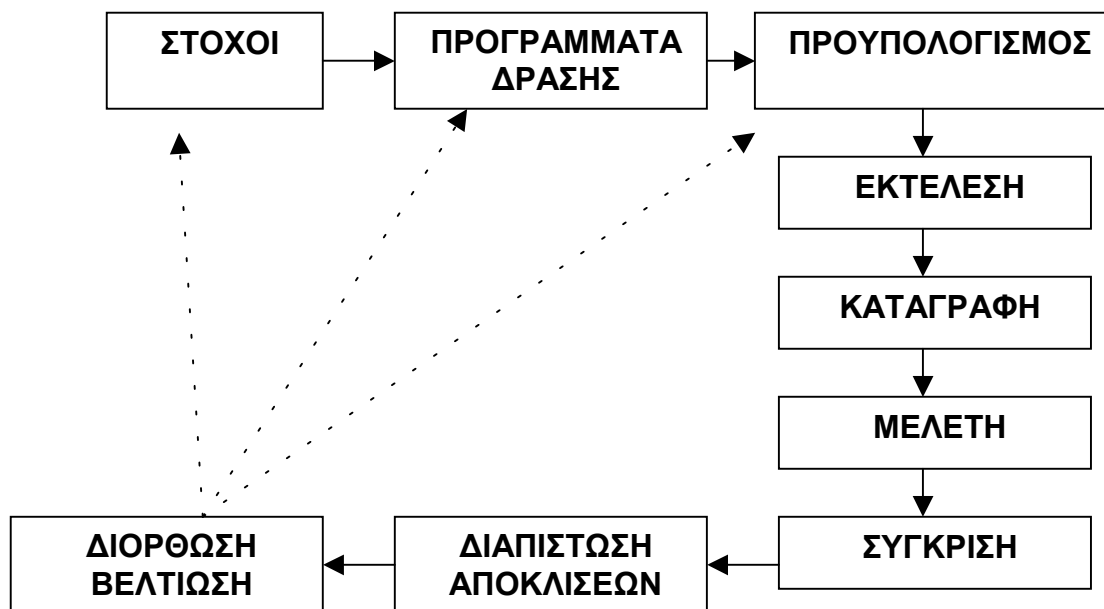
- Να ανταποκρίνεται σε συγκεκριμένες ανάγκες και στην Οργανωτική Δομή της εταιρίας και
- Να είναι προληπτικός

Η λειτουργία του ελέγχου-αυτοαξιολόγησης έχει διαφορετικό περιεχόμενο ανάλογα με τα επίπεδα Διοίκησης.

Όσο υψηλό είναι το επίπεδο Διοίκησης, τόσο το περιεχόμενο του ελέγχου-αυτοαξιολόγησης γίνεται «πιο συνοπτικό» και αφορά ομαδοποιημένα σύνολα δραστηριοτήτων και τόσο η συχνότητα του γίνεται μικρότερη.

Αντίθετα όσο το επίπεδο Διοίκησης είναι χαμηλότερο τόσο η συχνότητα ελέγχου αυξάνει (γίνεται τακτικότερη) και αφορά μικρότερα υποσύνολα εργασιών (λεπτομερέστερα)

Στο Σχήμα 1 που ακολουθεί απεικονίζεται ο Κύκλος Ελέγχου των διαδικασιών Σχεδιασμού και Ελέγχου-Αυτοαξιολόγησης [3]



Σχήμα 1
Κύκλος Ελέγχου των διαδικασιών Σχεδιασμού και Ελέγχου-Αυτοαξιολόγησης

4.4. Από τον έλεγχο ποιότητας στην αυτοαξιολόγηση - "μοντέλα αναφοράς"

Η αυτοαξιολόγηση, η οποία θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν την φυσική εξέλιξη του ελέγχου και της αξιολόγησης της ποιότητας, αποτελεί μια συστηματική διαδικασία, με την οποία απεικονίζεται και "φωτογραφίζεται" η παρούσα εικόνα του οργανισμού. Έχει σχεδιαστεί για να περιγράψει την κατάσταση και τις δυνατότητες της εταιρίας σε σχέση με τις αποστολές της και συνεπώς επεκτείνεται σε ένα πολύ μεγαλύτερο πεδίο δράσης από την εθιμοτυπική αξιολόγηση της ποιότητας [4].

Ο τελικός στόχος είναι να προσδιορίσει τα δυνατά σημεία, τις περιοχές προς βελτίωση, τις ευκαιρίες και τους κινδύνους ώστε να επιλεγεί ο τρόπος που θα ευθυγραμμίσει τις ικανότητες της εταιρίας με την αποστολή της και τους στόχους της.

Ωστόσο, προκειμένου η διαδικασία της αυτοαξιολόγησης να λειτουργήσει, είναι απαραίτητο να καθοριστούν συγκεκριμένα "μοντέλα αναφοράς. Η κύρια, συνεπώς, πρόκληση που τίθεται από τη συλλογική προσέγγιση στην αξιολόγηση της επιχείρησης είναι να οριστεί το κατάλληλο μοντέλο.

Η αξιολόγηση θα είναι σημαντική μόνο εάν το μοντέλο είναι σημαντικό. Για τον ορισμό του κατάλληλου μοντέλου, η κύρια κατευθυντήρια γραμμή είναι η ευλυγισία, ενώ βασική αρχή αποτελεί το ότι το μοντέλο θα πρέπει να είναι μια ερμηνεία της πραγματικότητας, μια «λειτουργική υπόθεση» που θα χρησιμοποιηθεί μέχρι να βρεθεί μια καλύτερη ερμηνεία και ούτω καθεξής.

Βέβαια, η αυτοαξιολόγηση, προκειμένου να είναι αντικειμενική και να εφαρμόζεται σε όλες τις επιχειρήσεις του ίδιου κλάδου με τον ίδιο τρόπο, θα πρέπει να βασίζεται σε κάποια "κοινώς αποδεκτά" κριτήρια.

Στο χώρο των κλινικών μελετών τα κριτήρια αυτά είναι οι γενικοί κανόνες της Ορθής Κλινικής Πρακτικής, που θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως "Λίστες Απαιτήσεων" [2] και τα Standard Operating Procedures, τα οποία διαμορφώνονται από τα GCPs, ανάλογα με τις ανάγκες και την κουλτούρα κάθε επιχείρησης, δηλαδή αποτελούν κριτήρια θεσπισμένα ανάλογα με τις ανάγκες της εταιρίας.

4.5. Φάσεις Αυτοαξιολόγησης

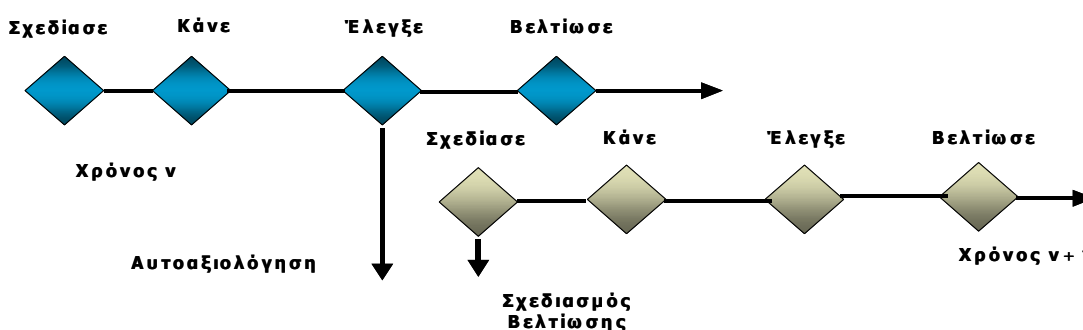
Η Αυτοαξιολόγηση είναι δυνατό να χωριστεί σε τρεις φάσεις [5]:

Συλλογή στοιχείων:	Οι αξιολογητές συλλέγουν στοιχεία με διάφορους τρόπους. Η συλλογή των στοιχείων γίνεται με προ φόρμες, ομαδικές συζητήσεις, μελέτη των μοντέλων και των διαδικασιών που εφαρμόζονται στον οργανισμό, συνεντεύξεις των εμπλεκόμενων στις διάφορες διαδικασίες.
Αξιολόγηση στοιχείων:	Στο στάδιο αυτό γίνεται επεξεργασία των στοιχείων που έχουν συλλέγει από το πρώτο στάδιο. Η αξιολόγηση πραγματοποιείται με γνώμονα τα "μοντέλα" που ακολουθούνται στον κάθε κλάδο και τις διαδικασίες που έχει σχεδιάσει και εφαρμόζει κάθε επιχείρηση ανάλογα με τις ανάγκες και την κουλτούρα της.
Ενέργειες και πλάνα βελτίωσης:	Το τελευταίο αυτό στάδιο δεν αφορά στη διαδικασία της αυτοαξιολόγησης, η οποία αποσκοπεί μόνο στην φωτογράφιση της κατάστασης και τον εντοπισμό των αδύνατων σημείων. Οι αξιολογητές δεν προτείνουν οι ίδιοι ενέργειες για τη βελτίωση των λανθασμένων διαδικασιών. Το στάδιο αυτό, συνεπώς, αποτελεί το επόμενο βήμα που υπαγορεύεται από την διαδικασία της αυτοαξιολόγησης, η οποία με τον συγκεκριμένο τρόπο οδηγεί σε συνεχή βελτίωση.

4.6. Κύκλος Deming (P D C A) και Αυτοαξιολόγηση

Η Αυτοαξιολόγηση αποτελεί, σύμφωνα με τα παραπάνω, αναπόσπαστο τμήμα του κύκλου συνεχούς βελτίωσης του Deming. Από το σχήμα 2 που ακολουθεί, φαίνεται καθαρά ότι με την Αυτοαξιολόγηση πραγματοποιείται η δράση "Έλεγε" του χρόνου v του κύκλου εργασιών της επιχείρησης, αφού έχουν προηγηθεί τα στάδια "Σχεδίασε" και "Κάνε" του ίδιου κύκλου. Η Αυτοαξιολόγηση αποτελεί, στη συνέχεια, την αρχή για τη δράση "Σχεδίασε" του επόμενου κύκλου εργασιών. Με τον τρόπο αυτό παρέχει τη δυνατότητα για επαναπροσδιορισμό των στόχων και προτεραιοτήτων της επιχείρησης, η οποία συνεχίζει τις δραστηριότητές της ξεκινώντας από μια αναθεωρημένη και βελτιωμένη βάση [1], [3].

Έτσι, η διαδικασία της Αυτοαξιολόγησης είναι πράγματι άρρηκτα συνδεδεμένη με τον κύκλο σχεδιασμού και συνεχούς βελτίωσης PDCA.



Σχήμα 2

Ο κύκλος Deming (P D C A) σχεδιασμού βελτίωσης που ενσωματώνει την αυτοαξιολόγηση

4.7. Το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα Διαχείρισης Ποιότητας

Το Ευρωπαϊκό Ίδρυμα Διαχείρισης Ποιότητας (EFQM) είναι μη κερδοσκοπική οργάνωση που βασίζεται στη συμμετοχή μελών και ιδρύθηκε το 1988 από δεκατέσσερις ηγετικές ευρωπαϊκές επιχειρήσεις, με Αποστολή να είναι η Κινητήρια Δύναμη για Διατηρήσιμη Επιχειρηματική Αριστεία στην Ευρώπη και με Όραμα έναν κόσμο στον οποίο οι Ευρωπαϊκοί οργανισμοί θα υπερέχουν [6].

Ως τον Ιανουάριο του 1999, η συμμετοχή είχε υπερβεί τα 750 μέλη, από τις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες και από τους περισσότερους τομείς δραστηριότητας. Το EFQM, πέραν του ότι είναι ο υπεύθυνος φορέας για το μοντέλο Επιχειρηματικής Αριστείας EFQM (Μοντέλο EFQM) και διαχειρίζεται τη διεργασία του Ευρωπαϊκού Βραβείου Ποιότητας, παρέχει στα μέλη του και ένα χαρτοφυλάκιο υπηρεσιών.

4.7.1. Οι Θεμελιώδεις Έννοιες της Επιχειρηματικής Αριστείας

Το Μοντέλο EFQM χαρακτηρίζεται από ευελιξία και προσαρμοστικότητα, δεδομένου ότι αναγνωρίζει την ύπαρξη πολλών προσεγγίσεων, οι οποίες είναι δυνατό να οδηγήσουν σε "Αριστεία". Ωστόσο, στα πλαίσια του κανονιστικού μοντέλου του EFQM, ενός μοντέλου που παρέχει τους κατευθυντήριους άξονες, εντάσσονται μερικές Θεμελιώδεις Έννοιες που το υποστηρίζουν.

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι έννοιες αυτές, που εκφράζονται παρακάτω, βρίσκονται διαρκώς σε διαδικασία ανάπτυξης και βελτίωσης και συνεπώς ο κατάλογος που παρατίθεται είναι απλά ενδεικτικός [6]

Προσανατολισμός στο αποτέλεσμα	Η Επιχειρηματική Αριστεία εξαρτάται από την εξισορρόπηση και την ικανοποίηση των αναγκών όλων των συμφεροντούχων (σ' αυτούς περιλαμβάνονται το απασχολούμενο προσωπικό, οι πελάτες, οι προμηθευτές και γενικά η κοινωνία καθώς επίσης και εκείνοι που έχουν χρηματοοικονομικά συμφέροντα στον οργανισμό).
Εστίαση στον Πελάτη	Ο πελάτης είναι ο τελικός κριτής της ποιότητας των προϊόντων και των υπηρεσιών. Η αφοσίωση του πελάτη, η διατήρηση και η αύξηση του μεριδίου της αγοράς βελτιστοποιούνται καλύτερα μέσω σαφούς εστίασης στις ανάγκες των τρεχόντων και των δυνητικών πελατών.
Ηγεσία και σταθερότητα στόχου	Η συμπεριφορά των ηγετικών στελεχών ενός οργανισμού δημιουργεί σαφήνεια και ενότητα στόχου μέσα στον οργανισμό και ένα περιβάλλον στο οποίο ο οργανισμός και το προσωπικό του μπορούν να υπερέχουν.
Διοίκηση μέσω Διεργασιών & Στοιχείων	Οι οργανισμοί λειτουργούν πιο αποτελεσματικά όταν όλες οι αλληλοεξαρτώμενες δραστηριότητες είναι σαφείς και κατανοητές και διαχειρίζονται με συστηματικό τρόπο. Οι αποφάσεις που αφορούν στις τρέχουσες λειτουργίες, αλλά και στις βελτιώσεις που σχεδιάζονται, λαμβάνονται με τη συλλογή και χρησιμοποίηση αξιόπιστων και επαρκών πληροφοριών που περιλαμβάνουν τις αντιλήψεις των συμφεροντούχων.

Ανάπτυξη και εμπλοκή του προσωπικού

Το πλήρες ανθρώπινο δυναμικό ενός οργανισμού απελευθερώνεται καλύτερα μέσω κοινών αξιών, παιδείας εμπιστοσύνης και καλλιέργεια συμμετοχικού συστήματος διοίκησης, το οποίο ενθαρρύνει την εμπλοκή πολλών εργαζομένων στη λήψη ή / και την εφαρμογή μιας δραστηριότητας.

Συνεχής μάθηση και Βελτίωση

Η επίδοση της επιχείρησης μεγιστοποιείται όταν βασίζεται στην δυνατότητα μάθησης και εξέλιξη των εργαζομένων, στην κουλτούρα καινοτομιών και διαρκούς βελτίωσης.

Ανάπτυξη Εταιρισμών

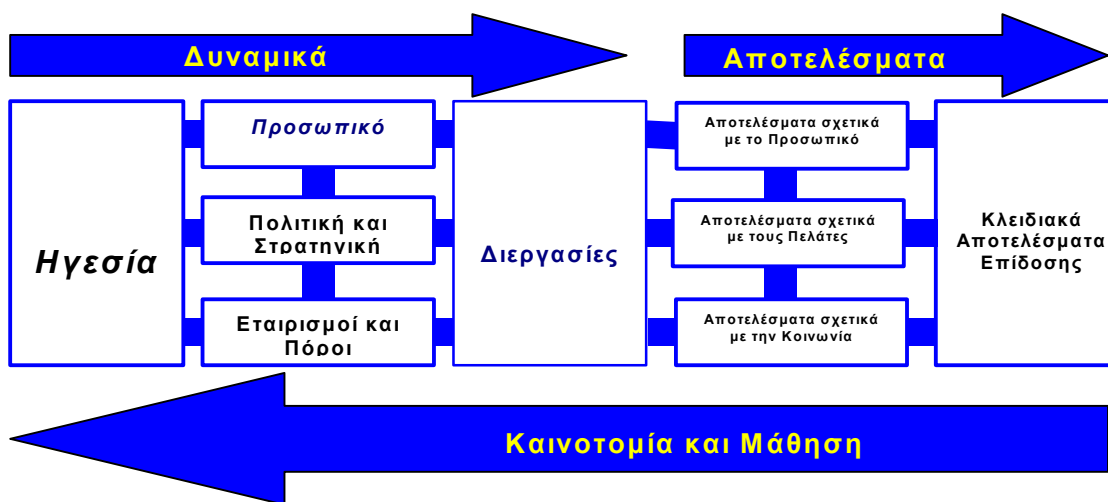
Ένας οργανισμός λειτουργεί πιο αποτελεσματικά όταν αναπτύσσει σχέσεις εμπιστοσύνης, συνεργασίας και ανταλλαγής γνώσεων με τους εταίρους του.

Δημόσια Ευθύνη

Το μακροπρόθεσμο συμφέρον του οργανισμού και του προσωπικού του εξυπηρετείται καλύτερα με την υιοθέτηση μιας ηθικής προσέγγισης και την υπέρβαση των προσδοκιών και των κανονισμών της κοινωνίας συνολικά.

4.7.2. Το Μοντέλο Επιχειρηματικής Αριστείας EFQM

Το Μοντέλο Επιχειρηματικής Αριστείας EFQM (Σχήμα 3) είναι ένα πλαίσιο εργασίας που βασίζεται σε εννέα κριτήρια. Τα πέντε από αυτά είναι «Δυναμικά» και τα τέσσερα είναι «Αποτελέσματα» [6], [7].



**Σχήμα 3
EFQM Model**

Τα κριτήρια «Δυναμικά» καλύπτουν το τι κάνει ένας οργανισμός. Τα κριτήρια «Αποτελέσματα» καλύπτουν το τι επιτυγχάνει ένας οργανισμός. Τα «Αποτελέσματα» προκαλούνται από τα «Δυναμικά».

Το Μοντέλο, το οποίο, όπως ήδη αναφέρθηκε, αναγνωρίζει ότι υπάρχουν πολλές προσεγγίσεις για την επιτυχία διατηρήσιμης Επιχειρηματικής Αριστείας σε όλες τις επόψεις της επίδοσης, βασίζεται στην προϋπόθεση ότι:

Τα άριστα αποτελέσματα όσον αφορά στην Επίδοση, τους Πελάτες, το Προσωπικό και την Κοινωνία επιτυγχάνονται μέσω της Ηγεσίας η οποία διευθύνει την Πολιτική και τη Στρατηγική, του Προσωπικού, των Εταιρισμών και Πόρων και των Διεργασιών.

4.8. RADAR

4.8.1. Εισαγωγή στην λογική RADAR

Στα πλαίσια του μοντέλου EFQM και της λογικής συνεχούς βελτίωσης του κύκλου PDCA, το RADAR αποτελεί εργαλείο αξιολόγησης και συνολικής αποτίμησης ενός οργανισμού [6].

Το RADAR αποτελείται από πέντε στοιχεία:

Results (Αποτελέσματα),
Approach (Προσέγγιση),
Deployment (Εξάπλωση) και
Assessment (Αξιολόγηση) &
Review (Ανασκόπηση).

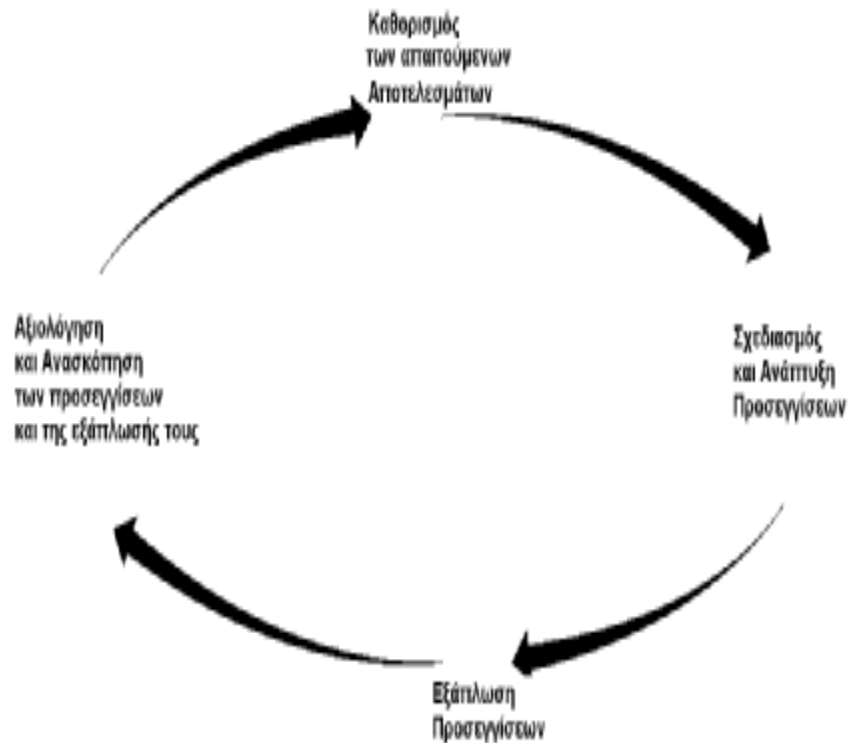
Αυτή η λογική δηλώνει ότι ένας οργανισμός χρειάζεται να:

Προσδιορίζει τα Αποτελέσματα στα οποία αποσκοπεί, ως μέρος της διαμόρφωσης πολιτικής και στρατηγικής του. Αυτά τα αποτελέσματα καλύπτουν την επίδοση του οργανισμού, τόσο χρηματοοικονομικά όσο και λειτουργικά και τις αντιλήψεις (εκτιμήσεις) των συμφεροντούχων του.

Σχεδιάζει και αναπτύσσει ένα ενοποιημένο σύνολο εμπειριστατωμένων προσεγγίσεων για την παράδοση των απαιτούμενων αποτελεσμάτων τόσο στο παρόν όσο και στο μέλλον.

Εξαπλώνει τις προσεγγίσεις με συστηματικό τρόπο για να εξασφαλίζει πλήρη υλοποίηση.

Αξιολογεί και ανασκοπεί τις ακολουθούμενες προσεγγίσεις βασιζόμενος στην παρακολούθηση και την ανάλυση των αποτελεσμάτων που έχουν επιτευχθεί και σε διαρκείς δραστηριότητες μάθησης. Τέλος, προσδιορίζει, θέτει προτεραιότητες, σχεδιάζει και υλοποιεί βελτιώσεις όπου χρειάζονται.



Σχήμα 4

Σχηματική αναπαράσταση της λογικής του RADAR

4.8.2 Η λογική του RADAR

Για την εφαρμογή του RADAR (Παράρτημα Α) θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι παρακάτω διευκρινίσεις [6]:

Αποτελέσματα

Αυτό το στοιχείο καλύπτει το τι επιτυγχάνει ένας οργανισμός. Σε έναν άριστο οργανισμό τα αποτελέσματα θα δείχνουν θετικές τάσεις και/ή διατηρούμενη καλή επίδοση, οι στόχοι θα είναι κατάλληλοι και θα επιτυγχάνονται ή θα ξεπερνιούνται, η επίδοση θα συγκρίνεται με άλλων και θα οφείλεται στις προσεγγίσεις. Επιπλέον η εμβέλεια των αποτελεσμάτων θα καλύπτει τις σχετικές περιοχές.

Προσέγγιση	Αυτό το στοιχείο καλύπτει το τι σχεδιάζει να κάνει ένας οργανισμός και για ποιους λόγους. Σε έναν άριστο οργανισμό η προσέγγιση θα είναι εμπειριστατωμένη – θα έχει σαφές σκεπτικό, καλά ορισμένες και αναπτυγμένες διεργασίες και καθαρή εστίαση στις ανάγκες των συμφεροντούχων, και θα είναι ενοποιημένη – θα υποστηρίζει την πολιτική και στρατηγική και κατά περίπτωση θα συνδέεται με άλλες προσεγγίσεις.
Εξάπλωση	Αυτό το στοιχείο καλύπτει το τι κάνει ένας οργανισμός για να εξαπλώσει την προσέγγιση. Σε έναν άριστο οργανισμό η προσέγγιση θα υλοποιείται σε σχετικές περιοχές, με συστηματικό τρόπο.
Αξιολόγηση & Ανασκόπηση	Αυτό το στοιχείο καλύπτει το τι κάνει ένας οργανισμός για να αξιολογεί και να ανασκοπεί τόσο την προσέγγιση όσο και την εξάπλωση της προσέγγισης. Σε έναν άριστο οργανισμό η προσέγγιση και η εξάπλωσή της, θα υπόκεινται σε τακτική μέτρηση, θα αναλαμβάνονται δραστηριότητες μάθησης και η έξοδος και των δύο θα χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό των προτεραιοτήτων, το σχεδιασμό και την υλοποίηση βελτίωσης.

Για να βοηθήσει τους χρήστες του Μοντέλου στην αξιολόγηση και τη βαθμολόγηση, το EFQM έχει δημιουργήσει δύο τεχνικές υποστήριξης. Αυτές αναφέρονται ως Κάρτα Ανιχνευτής (Παράρτημα Β) και ως Μήτρα Βαθμολόγησης RADAR (Παράρτημα Γ).

A. Κάρτα ANIXNEYTHΣ

Η κάρτα Ανιχνευτής είναι ένα εργαλείο Αυτοαξιολόγησης για τον προσδιορισμό των ευκαιριών για βελτίωση [6].

Σκοπός του Ανιχνευτή είναι να βοηθήσει στον προσδιορισμό των ευκαιριών βελτίωσης μέσω της Αυτοαξιολόγησης και στην κατασκευή σχεδίων βελτίωσης. Δεν είναι εργαλείο βαθμολόγησης, αλλά μάλλον μια σειρά από ερωτήσεις που έχουν σχεδιαστεί για να απαντώνται γρήγορα ενώ λαμβάνει χώρα μια Αυτοαξιολόγηση.

B. Μήτρα Βαθμολόγησης RADAR®

Η Μήτρα βαθμολόγησης RADAR είναι μέθοδος αποτίμησης που χρησιμοποιείται για τη βαθμολόγηση των αιτήσεων για το Ευρωπαϊκό Βραβείο Ποιότητας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης από οργανισμούς που

επιθυμούν να χρησιμοποιήσουν βαθμολόγηση για συγκριτική αξιολόγηση ή για άλλους σκοπούς.

Όταν ένας οργανισμός βαθμολογείται χρησιμοποιώντας τη μήτρα βαθμολόγησης RADAR δίνονται βάρη σε καθένα από τα εννέα κριτήρια, όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα, για τον υπολογισμό του αριθμού των βαθμών που απονέμονται. Αυτά τα βάρη καθιερώθηκαν το 1991 ως αποτέλεσμα μιας άσκησης ευρείας διαβούλευσης σε όλη την Ευρώπη. Τα βάρη αυτά έχουν γίνει ευρέως αποδεκτά και θα ανασκοπούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα από το EFQM [7].

4.9. Η Αυτοαξιολόγηση στις Κλινικές Μελέτες

Η επιτυχία μιας κλινικής μελέτης εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα των στοιχείων που προκύπτουν από τη διεξαγωγή της. Αν τα στοιχεία είναι καλά υπάρχει μεγάλη πιθανότητα και τα αποτελέσματα της έρευνας να είναι έγκυρα και αξιόπιστα.

Ο έλεγχος της ποιότητας μιας κλινική μελέτης θα πρέπει να ξεκινά στα πρώτα στάδια του σχεδιασμού και να συνεχίζεται μέχρι τη δημοσίευση του τελευταίου άρθρου. Δεν αφορά, δηλαδή μόνο τις διαδικασίες διεξαγωγής της, αλλά επεκτείνεται στο σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου, την αξιολόγηση του ερευνητικού φαρμάκου, τις εγκαταστάσεις του κέντρου διενέργειας της μελέτης, του ερευνητικού προσωπικού, των εργαστηρίων και την αξιολόγηση του προσωπικού που ασχολείται με την έρευνα από την πλευρά του χορηγού.

Το ιδανικό σε μια έρευνα είναι να μην πραγματοποιείται κανένα λάθος σε κανένα από τα στάδιά της. Ωστόσο, μια τέτοια μελέτη είναι σχεδόν αδύνατο να πραγματοποιηθεί, αλλά ακόμα και αν θεωρηθεί ότι είναι εφικτή, οι πόροι που θα χρειαστεί να δαπανηθούν θα είναι υπέρογκοι και ασύμφοροι. Έτσι, ο στόχος για κάθε κλινική μελέτη θα πρέπει να είναι ο περιορισμός στο ελάχιστο δυνατό των λανθασμένων ενεργειών και το σημαντικότερο η εφαρμογή διαδικασιών συνεχούς βελτίωσης.

4.9.1. Η ανάγκη για εφαρμογή της Αυτοαξιολόγησης

Σύμφωνα με τα παραπάνω, μια κλινική μελέτη θα πρέπει να αξιολογείται σε κάθε στάδιο και για κάθε διαδικασία που εφαρμόζεται σε καθένα από αυτά. Καθίσταται, λοιπόν, αναγκαία η εφαρμογή συστήματος αυτοαξιολόγησης με τη βοήθεια της οποίας φωτογραφίζεται η παρούσα κατάσταση, εντοπίζονται τα αδύνατα σημεία και τα σημεία προς βελτίωση της κλινικής μελέτης και των διαδικασιών της και έτσι παρέχεται η δυνατότητα για σχεδιασμό βελτιώσεων.

Με αυτή τη λογική κάθε ερευνητικό πρόγραμμα εντάσσεται στη λογική της συνεχούς βελτίωσης.

4.9.2. Τα δύο επίπεδα της αυτοαξιολόγησης στις κλινικές μελέτες: Επιτηρητής κλινικών μελετών και Αξιολογητής

Στα πλαίσια των κλινικών μελετών θα μπορούσε να θεωρηθεί πως η διαδικασία της αυτοαξιολόγησης πραγματοποιείται σε δύο επίπεδα. Η πρώτη αυτοαξιολόγηση λαμβάνει χώρα σε επίπεδο Επιτηρητή της κλινικής μελέτης και η δεύτερη σε επίπεδο Αξιολογητή (Auditor).

Επιτηρητής κλινικών μελετών:

Ο επιβλέπων τις διαδικασίες και τις μετρήσεις που επιτρέπουν τη διαρκή παρακολούθηση, περιγραφή και εκτίμηση της πορείας μιας κλινικής δοκιμής ονομάζεται “Επιτηρητής κλινικών μελετών” [8] και σύμφωνα με το ICH ορίζεται από το χορηγό.

Η κύρια εργασία ενός επιτηρητή είναι η επιμέλεια των Φύλλων Παρακολούθησης των Ασθενών και ο έλεγχος των στοιχείων που αναγράφονται σε αυτά, σε σχέση με τα αποτελέσματα των εξετάσεων στις οποίες υποβάλλεται ο ασθενής στα πλαίσια του ερευνητικού πρωτοκόλλου ή/και σε σχέση με τα νοσοκομειακά αρχεία του ασθενούς [9]. Είναι σημαντικό όλες οι πληροφορίες της κατάστασής των ασθενών να καταγράφονται στον ιατρικό τους φάκελο και οι παραβιάσεις του ερευνητικού πρωτοκόλλου να περιορίζονται στο ελάχιστο [10]. Η παραπάνω διαδικασία ονομάζεται “Source Data Verification - SDV” και είναι η σημαντικότερη για τη διασφάλιση της ποιότητας των κλινικών μελετών.

Ο επιτηρητής, επίσης, οφείλει να φροντίζει για την σωστή αποθήκευση του φαρμάκου κάτω από τις κατάλληλες συνθήκες περιβάλλοντος – θερμοκρασίας, ηλίου, υγρασίας, κλπ- ώστε να μην υπόκεινται σε αλλοιώσεις. Ταυτόχρονα, είναι υποχρεωμένος να επιμελείται της επάρκειας του φαρμάκου στο κέντρο, προκειμένου να μην καθυστερείται η λήψη του από τους ασθενείς. Τέλος, οφείλει να καταμετρά την ποσότητα του φαρμάκου που επιστρέφεται από τους ασθενείς για να διαπιστώνεται η συμμόρφωση λήψης του ή όχι από τους συμμετέχοντες στη μελέτη [11].

Τέλος, είναι υπεύθυνος για τη διασφάλιση των δικαιωμάτων των ασθενών και επιβεβαιώνει πως οι διαδικασίες εφαρμόζονται σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο, τα GCPs και τους κανονισμούς των τοπικών Αρχόντων.

Ο ρόλος του στη διασφάλιση της ποιότητας σε μια κλινική μελέτη είναι καθοριστικός, δεδομένου ότι είναι εκείνος που έρχεται σε συχνή επαφή με το ερευνητικό κέντρο και έχει τη δυνατότητα ανά πάσα στιγμή να ελέγξει τα στοιχεία της μελέτης και τις συνθήκες κάτω από τις οποίες διεξάγεται. Ο επιτηρητής των κλινικών δοκιμών, τέλος, οφείλει έπειτα από κάθε επίσκεψη επιμέλειας στο κέντρο διεξαγωγής της μελέτης -η συχνότητα επισκέψεων καθορίζεται από τον χορηγό, συνήθως όμως είναι κάθε 4 έως έξι εβδομάδες- να καταθέτει στη χορηγό εταιρεία μια αναφορά για την κατάσταση στο κέντρο, τα πιθανά προβλήματα και να προτείνει μεθόδους βελτίωσης της διεξαγωγής της μελέτης και επίλυσης των δυσκολιών που παρουσιάζονται.

Προκειμένου, εξάλλου, να καταστεί σαφής η σπουδαιότητα της αυτοαξιολόγησης από τον Επιτηρητή σε μια κλινική δοκιμή, αρκεί να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι μια μελέτη διεξάγεται με στόχο να καθοριστεί εάν μια θεραπεία είναι ασφαλής και αποτελεσματική. Στην περίπτωση, μάλιστα που αποδειχθεί το γεγονός ότι το υπό μελέτη φάρμακο είναι αναμφισβήτητα ανώτερο σε σχέση με το φάρμακο αναφοράς, η κλινική δοκιμή οφείλει, εξαιτίας κανόνων που επιβάλλονται από την ηθική, να σταματήσει και να χορηγηθεί η θεραπεία σε όλους τους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, αν το ερευνητικό φάρμακο δεν είναι αποτελεσματικό, ο χορηγός τερματίζει την δοκιμή, προκειμένου να αποφύγει σπατάλη χρόνου και πόρων [12].

Ωστόσο, η απόφαση για τον πρόωρο τερματισμό ενός ερευνητικού πρωτοκόλλου δεν είναι εύκολη. Βασίζεται στα στοιχεία που συλλέγονται από τα ερευνητικά κέντρα και έπειτα υπόκεινται σε στατιστικές αναλύσεις. Στην περίπτωση που τα δεδομένα της μελέτης δεν είναι ακριβή και ορθά οι αναλυτές και ο χορηγός καταλήγουν σε λανθασμένα συμπεράσματα που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε μεγάλης σημασίας λανθασμένες αποφάσεις. [13]. Συνεπώς, ο επιτηρητής των κλινικών δοκιμών διασφαλίζει, πράγματι, την ποιότητα των ερευνητικών προγραμμάτων.

Ο Αξιολογητής

Είναι ο υπεύθυνος της διαδικασίας της Αξιολόγησης, η οποία σύμφωνα με τον L. Stebbing, μπορεί να οριστεί ως εξής:

Μια σχεδιασμένη και καταγεγραμμένη ανεξάρτητη δραστηριότητα, η οποία εφαρμόζεται με βάση γραπτών διαδικασιών και έχει ως στόχο την επιβεβαίωση μέσω έρευνας και εξέτασης – εκτίμησης των αντικειμενικών αποδείξεων (έγγραφα πηγές), ότι τα στοιχεία του συστήματος ποιότητας έχουν αναπτυχθεί, καταγραφεί και εφαρμοστεί με αποτελεσματικό τρόπο, σε συμφωνία με τις καθορισμένες διαδικασίες [14].

Οι αξιολογητές αποτελούν συνήθως προσωπικό του χορηγού, ωστόσο, θεωρούνται ανεξάρτητη ομάδα, με μοναδική δραστηριότητα την εφαρμογή συστημάτων Αυτοαξιολόγησης στα πλαίσια των κλινικών μελετών.

Οι αξιολογητές επιλέγουν ένα συγκεκριμένο αριθμό ερευνητικών κέντρων, τα οποία πρόκειται να αξιολογήσουν. Τα κέντρα επιλέγονται με βάση τον αριθμό των ασθενών που έχουν εισάγει στο ερευνητικό πρωτόκολλο (συνήθως επιλέγονται κέντρα με μεγάλο αριθμό ασθενών), από τα πιθανά προβλήματα που παρουσιάστηκαν σε αυτό, όπως περιγράφονται από τις αναφορές των Επιτηρητών και από τη σπουδαιότητα της ανάπτυξης του φαρμάκου για την ίδια της επιχείρηση.

Στα πλαίσια της Αυτοαξιολόγησης, ο Αξιολογητής εντοπίζει τη λανθασμένη εφαρμογή των διαδικασιών, τα τυχαία λάθη και τα σημεία προς βελτίωση, με την εφαρμογή των παρακάτω βημάτων της διαδικασίας της Αυτοαξιολόγησης:

Συλλογή στοιχείων:	Οι αξιολογητές συλλέγουν τα στοιχεία με επίσκεψη στο ερευνητικό κέντρο, ανασκόπηση των φακέλων της μελέτης και των Εγγράφων – Πηγών, έλεγχο του ερευνητικού φαρμάκου, συνεντεύξεις του ερευνητικού προσωπικού και των τόμων που εμπλέκονται στην κλινική μελέτη από την πλευρά του χορηγού (τμήμα κλινικών μελετών).
Εκτίμηση:	Στο στάδιο αυτό οι αξιολογητές εκτιμούν τα στοιχεία που συνέλεξαν από το πρώτο στάδιο με γνώμονα την Ορθή Κλινική Πρακτική, τις καθιερωμένες διαδικασίες του χορηγού και τις απαιτήσεις των τοπικών Αρμόδιων Αρχών.
Πλάνο προς βελτίωση:	Το τελευταίο αυτό στάδιο δεν αφορά τους Αξιολογητές, δεδομένου ότι οι ίδιοι δεν προτείνουν δράσεις για τη βελτίωση των αδύνατων σημείων τα οποία εντόπισαν. Το σχέδιο δράσης καταρτίζεται από τους Επιτηρητές των κλινικών μελετών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την εφαρμογή του σε χρονικό διάστημα, που οι ίδιοι έχουν καθορίσει.

4.9.3. Οι προϋποθέσεις για την εποικοδομητική αυτοαξιολόγηση στις κλινικές μελέτες

Προκειμένου η διαδικασία της αυτοαξιολόγησης να είναι εποικοδομητική είναι απαραίτητο, τόσο οι Επιτηρητές όσο και οι Αξιολογητές να γνωρίζουν το νομικό πλαίσιο που διέπει τις κλινικές μελέτες στη χώρα του κέντρου το οποίο αξιολογείται, τα GCPs και τα SOPs της χορηγού εταιρίας. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να έχουν πολύ καλή γνώση του πρωτοκόλλου και των επιμέρους διαδικασιών που θα ακολουθηθούν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης. Είναι επίσης θεμιτό να διαθέτουν γνώσεις επιστημών συναφών με τις κλινικές μελέτες, όπως είναι η φαρμακολογία, ζωολογία, βιοχημεία, φυσιολογία ή βιολογία [9].

Ο πιο σημαντικός, ωστόσο, παράγοντας για μια επιτυχημένη αυτοαξιολόγηση, είναι η συνειδητοποίηση από όλους τους εμπλεκόμενους ότι δεν αποτελεί διαδικασία ελέγχου, αλλά δυνατότητα βελτίωσης και επιμόρφωσης του ερευνητικού κέντρου και του χορηγού [15], [16]. Μόνο μέσω της εκπαίδευσης όλοι οι εμπλεκόμενοι θα κατανοήσουν ότι η Αυτοαξιολόγηση αποσκοπεί σε αύξηση της ποιότητας, η οποία είναι ο μοναδικός δρόμος που οδηγεί μια επιχείρηση στην πρόοδο και την καθιστά ανταγωνιστική και επιβιώσιμη στον κλάδο της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Tito Conti Αυτοαξιολόγηση επιχειρήσεων και Οργανισμών Eco-Q Εκδόσεις Management.
2. Juran J. M. (1982) Management of Quality, Copyright J. M. Juran, N.Y.
3. Φραγκούλης – Π. Βορριάς Το Management στην Πράξη. Τόμος Ι Αθήνα 1990
4. FR David, Strategic Management, Prentice Hall, Eighth Edition
- 5.
6. EFQM, Assessor Training Modules, 1999
7. www.benchmark.com/selfassess/efqm/efqm.htm, EFQM Self Assessment, 1999.
8. Pritsch, Unnebrink, Medizinische Klinik, Monitoring klinischer Studien. Begründungen, Massnahmen und Konsequenzen, 1999
9. Ann Raven, Consider it Pure Joy, 1997
10. De Pauw M, Quality control in data monitoring of clinical trials, Acta urologica Belgica, 1994
11. ICH
12. Proschan MA, Statistical methods for monitoring clinical trials, Journal of Biopharmaceutical Statistics, 1999
13. Fleming TR, Watelet LF, Approaches to monitoring clinical trials, Journal of the National Cancer, 1989
14. L. Stebbing, Quality Assurance, Ellis Horwood, 3rd Edition, 1993
15. MA Templeton, B. Edelman, C. Houston, C. Begg, Quality control in clinical trials: protocol compliance auditing, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York
16. RB Weiss, Systems of protocol review, quality assurance, and data audit, Cancer Chemother Pharmacol, 1998

ΜΕΡΟΣ Β΄

ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΓΗ

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

**Οι κλινικές μελέτες στην Ελλάδα.
Εφαρμογή των εργαλείων
της Ολικής Ποιότητας
σε κλινική μελέτη περίπτωσης**

Κεφάλαιο 5

5. ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΕΤΑΙΡΙΑΣ

5.1. Εισαγωγή

Στο πρακτικό μέρος της παρούσας εργασίας θα παρουσιαστεί η φαρμακευτική εταιρία Bristol Myers Squibb. Κυρίως, θα περιγραφεί ο τομέας της Έρευνας και Ανάπτυξης, στα πλαίσια του οποίου εντάσσονται οι κλινικές μελέτες.

Αρχικά, θα γίνει μια παρουσίαση της επιχείρησης και θα αναπτυχθούν οι στόχοι, η αποστολή και το όραμα, οι αξίες και τα προϊόντα της. Στην συνέχεια, χρησιμοποιώντας ως εργαλείο το RADAR, τις αρχές του EFQM και τη λογική της αυτοαξιολόγησης, θα περιγραφούν οι επιχειρησιακοί στόχοι της εταιρίας (**Results**) και με βάση αυτούς θα επιλεγεί η προσέγγιση των κλινικών μελετών (**Approach**), θα περιγραφεί η υλοποίησή τους (**Deployment**), και τέλος θα επιχειρηθεί η αξιολόγηση και θα προταθούν σχέδια δράσης για τη βελτίωση των αδύνατων σημείων (**Assessment** και **Review**).

5.2. Η φαρμακευτική εταιρία Bristol Myers Squibb

Η Bristol Myers Squibb είναι μια πολυεθνική φαρμακευτική εταιρία. Η έδρα της είναι στις Η.Π.Α., όμως οι δραστηριότητες της επεκτείνονται σε όλο τον κόσμο μέσω των θυγατρικών της εταιριών. Στην Ελλάδα η θυγατρική της εταιρία φέρει την επωνυμία Bristol Myers Squibb Ε.Π.Ε. (Το οργανόγραμμα της εταιρίας παρουσιάζεται στο παράρτημα Δ).

5.3. Η ιστορία της Bristol Myers Squibb

5.3.1. Bristol Myers

Η ιστορία της εταιρίας ξεκινά το 1887, όταν οι W. McLaren Bristol και J. Rigley Myers, αποφάσισαν να επενδύσουν \$5.000 σε μια αποτυχημένη φαρμακευτική εταιρία, την Clinton Pharmaceutical Company, στην Νέα Υόρκη.

Από την αρχή της ίδρυσης της νέας εταιρίας οι Bristol και Myers, παρά τις πολλές δυσκολίες που αντιμετώπισαν στην εγκαθίδρυση της επιχείρησής τους, βασίστηκαν σε δύο αρχές: επιμονή στην υψηλή ποιότητα και διατήρηση της χρηματοοικονομικής θέσης της εταιρίας σε καλά επίπεδα. Το 1898 η εταιρία μετονομάστηκε σε Bristol Myers Company και το πρώτο

αναγνωρισμένο της προϊόν σε όλη την Αμερική ήταν ένα αλατούχο σκεύασμα με χαλαρωτικές ιδιότητες, το οποίο έγινε γνωστό ως «το spa του φτωχού ανθρώπου». Αυτό το προϊόν σε συνδυασμό με μία οδοντόκρεμα με αντισηπτικές ιδιότητες, που κυκλοφόρησε λίγα χρόνια αργότερα, αποτέλεσαν τα κυριότερα προϊόντα της εταιρίας που την έκαναν γνωστή όχι μόνο στις Η.Π.Α., αλλά και σε όλο τον κόσμο.

Το 1924, τα μικτά κέρδη της εταιρίας έφτασαν το \$1 εκατομμύριο και τα προϊόντα της πωλούνταν σε 26 χώρες σε όλο τον κόσμο. Η στροφή, ωστόσο, της επιχείρησης προς τον φαρμακευτικό κλάδο συντελέστηκε το 1943 με την εξαγορά των εργαστηρίων Cheplin Laboratories.

Μετά το τέλος του πολέμου, φαινόταν καθαρά πως η νέα πρόκληση για την Bristol Myers ήταν η ανάπτυξη σκευασμάτων πενικιλίνης και άλλων αντιβιοτικών.

Η μεγαλύτερη ανάπτυξη της εταιρίας έλαβε χώρα όταν διαδέχτηκε τον εβδομητάχρονο τότε Bristol στη θέση του Διευθύνοντα Συμβούλου της εταιρίας ο Schwartz, το 1957. Ο τελευταίος, αφού έκανε ανασκόπηση της χρηματοοικονομικής θέσης της επιχείρησης, αποφάσισε την επέκτασή της μέσω της εξαγοράς μικρών αλλά αναπτυσσόμενων εταιριών. Έτσι, στο ενεργητικό της Bristol Myers προστέθηκε γρήγορα η Clairol, μια εταιρία που δραστηριοποιούνταν στο χώρο των βαφών μαλλιών, με μεγάλο της επίτευγμα την μετατροπή της βαφής από μια εξειδικευμένη τεχνική σε ένα κοινό προϊόν που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από όλους τους καταναλωτές.

Στα επόμενα δώδεκα χρόνια που ακολούθησαν έλαβαν χώρα πολλές ακόμα εξαγορές, μεταξύ των οποίων της Drackett, Mead Johnson, Zimmer και Westwood.

5.3.2. Squibb

Το 1856 ο ER Squibb ίδρυσε μια φαρμακευτική εταιρία στο Μπρούκλιν της Ν. Υόρκης, αφιερωμένης στην παραγωγή αμιγώς «αγνών – καθαρών» φαρμάκων.

Το 1895 τον ER Squibb διαδέχθηκαν οι γιοι του και η εταιρία μετονομάστηκε σε ER Squibb & Sons, ενώ το 1905 η επιχείρηση πουλήθηκε στους LM Palmer και T. Weiker.

Το 1921 η εταιρία καθιέρωσε το slogan της που ήταν: «Το ανεκτίμητο συστατικό κάθε προϊόντος είναι η τιμή και η ακεραιότητα του παραγωγού του».

Το 1938 δημιουργήθηκε το τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης της ER Squibb & Sons και το 1944 το μεγαλύτερο εργαστήριο παραγωγής πενικιλίνης στο N. Jersey.

Το 1975 οι ερευνητές των εργαστηρίων έρευνας οδηγήθηκαν στην ανακάλυψη ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου, σε μία νέα κατηγορία αντιυπερτασικών με καινούργιο μηχανισμό δράσης. Οι ερευνητές, μάλιστα, για την ανακάλυψή τους αυτή τιμήθηκαν με το βραβείο Lasker, το 1999.

5.3.3. Bristol Myers Squibb

Η συγχώνευση των δύο εταιριών έλαβε χώρα το 1989 και οδήγησε στη δημιουργία της δεύτερης μεγαλύτερης φαρμακευτικής εταιρίας παγκοσμίως.

Το 1991 η Bristol Myers Squibb πήρε από τον FDA (Food and Drug Administration) την έγκριση για την κυκλοφορία του Videx, του δεύτερου σκευάσματος που κυκλοφόρησε μετά το AZT για την αντιμετώπιση της νόσου του HIV και την ίδια χρονιά κυκλοφόρησαν το αντιβιοτικό Cefzil, το Pravachol, για την χοληστερίνη, το Monopril, για την υπέρταση και το Stadol, φάρμακο με δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα.

Την ίδια εποχή η εταιρία υπογράφει συμφωνία με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου για την έρευνα και ανάπτυξη ενός πρωτοποριακού αντικαρκινικού φαρμάκου, του Taxol, το οποίο σύντομα αποτέλεσε την πρώτη προτεραιότητα της εταιρίας στον τομέα της Έρευνας και Ανάπτυξης. Το Taxol πρωτοεμφανίστηκε στην αγορά το 1993 και γρήγορα καθιερώθηκε σε ένα από τα πιο πολυχρησιμοποιούμενα φάρμακα πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

Το 1994 ανέλαβε τα καθήκοντα του Διευθύνοντα Συμβούλου της Bristol Myers Squibb ο CA Heimbold και το 1994 η εταιρία ολοκλήρωσε την εξαγορά της UPSA, μιας εταιρίας με καταναλωτικά προϊόντα που έδρευε στην Γαλλία.

Το 1997 η Bristol Myers Squibb αναπτύσσει μαζί με την SaSy δύο πολλά υποσχόμενα φάρμακα, το Anavro, για την αντιμετώπιση της υπέρτασης και το Plavix, ένα νέο αντι αιμοπεταλιακό φάρμακο.

Το Μάιο του 2001 διαδέχεται τον CA Heimbold ο PR Dolan, ο οποίος εξαγοράζει την Dupont Pharmaceuticals, μια εταιρία με μεγάλη παράδοση στην Έρευνα και την Ανάπτυξη.

5.4. Το όραμα και η αποστολή της Bristol Myers Squibb

Το όραμα της εταιρίας είναι «η συνεχής και διαρκής βελτίωσή της σύμφωνα με τις προσδοκίες της Διοίκησης λαμβάνοντας υπόψη την προστασία του περιβάλλοντος».

Η **αποστολή** της Bristol Myers Squibb είναι «να επεκτείνει και να αναβαθμίσει την ανθρώπινη ζωή με την παροχή υψηλής ποιότητας φαρμακευτικών και άλλων σχετικών με την υγεία προϊόντων». Τα προϊόντα της εταιρίας έχουν ως στόχο να αλλάξουν τη ζωή εκατομμυρίων ανθρώπων σε όλο τον πλανήτη. Και με την εκπλήρωση της αποστολής της η Bristol Myers Squibb επιχειρεί να αλλάξει τη ζωή όχι μόνο των πελατών της, αλλά και των μετόχων, εργαζομένων και εταίρων της.

5.5. Τα Προϊόντα της εταιρίας

Η Bristol Myers Squibb δραστηριοποιείται στο χώρο των συνταγογραφούμενων φαρμάκων, των φαρμάκων που πωλούνται στα φαρμακεία δίχως τη συνταγή του γιατρού (Over the Counter – OTC), των διαγνωστικών, των προϊόντων διατροφής και των ιατρικών υλικών πρώτων βοηθειών.

Συνταγογραφούμενα φάρμακα

Για περισσότερο από μισό αιώνα η Bristol Myers Squibb αποτελεί μια από τις πρωτοπόρες εταιρίες στο χώρο των φαρμάκων και ειδικότερα της έρευνας. Είναι η εταιρία με το μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς στα αντικαρκινικά φάρμακα και leader στην ανακάλυψη και ανάπτυξη καινοτόμων θεραπειών στην αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, της υπέρτασης, των εγκεφαλικών, του διαβήτη τύπου II, του HIV και άλλων ασθενειών, όπως της κατάθλιψης και του άγχους.

Τα φάρμακα με το μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς είναι το Pravachol, για τη μείωση της χοληστερόλης και την πρόληψη κατά των καρδιαγγειακών επεισοδίων, το Plavix, που είναι αντιαιμοπεταλιακός παράγοντας, το Αναργο, ένα νέο αντιυπερτασικό φάρμακο με χαμηλό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, το Taxol, κατά του καρκίνου, το Zerit και το Videx για την νόσο του HIV.

OTC

Είναι τα φάρμακα που πωλούνται στο φαρμακείο και για τη χορήγηση των οποίων δεν απαιτείται συνταγή γιατρού. Ένα από τα πιο γνωστά προϊόντα στην κατηγορία αυτής και leader στην αγορά του είναι το Depon και στην Αμερική το Excedrin, και τα δύο για την αντιμετώπιση των πόνων.

Διαγνωστικά

Πρόκειται για μηχανήματα τα οποία αφορούν κυρίως σε νόσους του καρδιαγγειακού και παρέχουν τη δυνατότητα ενδοσκοπήσεων των οργάνων της καρδιάς και των αγγείων. Τα πιο γνωστά προϊόντα αυτής της κατηγορίας είναι το Cardiolite, το Definity, το Technelite και το Miraluma.

Προϊόντα διατροφής

Τα προϊόντα διατροφής ανήκουν σε μια θυγατρική εταιρία της Bristol Myers Squibb, τη Mead Johnson Nutritionals. Η τη Mead Johnson Nutritionals δραστηριοποιείται στο χώρο των προϊόντων διατροφής για παιδιά και ενήλικες και παράγει περισσότερο από 60 επώνυμα προϊόντα που πωλούνται σε περισσότερες από 100 χώρες σε όλο τον κόσμο. Στα προϊόντα της περιλαμβάνονται το Enfamil, που απευθύνεται σε νεογνά, το ChoiceDM, για ασθενείς με διαβήτη, το Boost, προϊόν διατροφής για ενήλικες.

Ιατρικά υλικά

Τα ιατρικά υλικά ανήκουν στη θυγατρική εταιρία ConvaTec, η οποία αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες σε μερίδιο αγοράς εταιρίες ιατρικών υλικών. Τα πιο διαδεδομένα προϊόντα της είναι το Sur-Fit, το Esyssem, το DuoDerm και το Hyalofill. Τα συγκεκριμένα προϊόντα χρησιμοποιούνται κυρίως στα νοσοκομεία και στα κέντρα υγείας.

5.6. Οι αξίες της Bristol Myers Squibb

Η Bristol Myers Squibb καθιερώθηκε ως μία από τις μεγαλύτερες φαρμακευτικές εταιρίες παγκοσμίως βασιζόμενη στις παρακάτω αξίες:

Αριστεία: Η εφαρμογή συστημάτων Αριστείας παρέχει στην επιχείρηση τη δυνατότητα αυτοαξιολόγησης και συνεχούς βελτίωσης.

Αξιοπιστία: Οι ενέργειες, ο σχεδιασμός και η υλοποίηση της στρατηγικής που εφαρμόζεται από τη Διοίκηση στοχεύουν στην ανάπτυξη αξιόπιστων και ποιοτικών προϊόντων.

Ανάπτυξη: Μια από τις προτεραιότητες της εταιρίας είναι η βελτιστοποίηση της χρηματοοικονομικής κατάστασης της επιχείρησης και η επιβεβαίωση ότι η εταιρία είναι ανταγωνιστική, κερδοφόρα και επιβιώσιμη σε μακροχρόνιο ορίζοντα.

Καινοτομία: Η καινοτομία αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές αξίες του οργανισμού, δεδομένου ότι μόνο μέσω αυτής μια επιχείρηση αποκτά ανταγωνιστικό πλεονέκτημα και καταλαμβάνει υψηλό μερίδιο αγοράς στον κλάδο της.

- Δικαιοσύνη:** Η επιχείρηση καταξιώνεται και αναγνωρίζεται τόσο από τους ανταγωνιστές της και τους συνεργάτες της όσο και από τους εργαζόμενους όταν όλες οι δραστηριότητές της πραγματοποιούνται με γνώμονα τη δικαιοσύνη.
- Καλή συνεργασία:** Οι σωστές σχέσεις που καλλιεργεί η εταιρία με τους εταίρους και τους συνεργάτες της διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο προφίλ και την μετέπειτα πορεία και ανάπτυξη της επιχείρησης στον κλάδο, όπου δραστηριοποιείται.

5.7. Η δέσμευση της εταιρίας απέναντι στους συμφεροντούχους της

Η δέσμευση της εταιρίας απέναντι στους συμφεροντούχους της είναι πολύ σημαντική για την επίτευξη της αποστολής της και την μελλοντική της επιτυχία.

- Πελάτες:** Στους πελάτες η εταιρία δεσμεύεται να παρέχει τα πιο ασφαλή, αποτελεσματικά και ποιοτικά προϊόντα. Υπόσχεται να βελτιώνει συνεχώς τα προϊόντα της μέσω της καινοτομίας και της Έρευνας και Ανάπτυξης και να είναι πρώτη στην προτίμηση των καταναλωτών.

- Εργαζόμενοι:** Στους εργαζόμενους υπόσχεται σεβασμό, δίκαιη ανταμοιβή και ειλικρινή και ίση αντιμετώπιση. Παράλληλα, δεσμεύεται για την εφαρμογή συστημάτων ανάπτυξης των εργαζομένων και ευκαιρίες αναβάθμισης και προαγωγής και υποστηρίζει τη δημιουργία μιας κοινής κουλτούρας παγκοσμίως η οποία θα στηρίζεται στο πνεύμα της Αριστείας, Ηγεσίας, Καινοτομίας και Ισορροπίας ανάμεσα στην προσωπική και επαγγελματική ζωή των εργαζομένων. Η εταιρία αναγνωρίζει την υποχρέωσή της για εφαρμογή ανθρωποκεντρικής και ικανής Ηγεσίας και ενός καθαρού και ασφαλούς εργασιακού περιβάλλοντος.

- Προμηθευτές και συνεργάτες:** Η εταιρία υπόσχεται να εφαρμόσει αποτελεσματοκεντρική στρατηγική και να αναπτύξει συνεργασίες που βασίζονται στην εμπιστοσύνη και στην πολιτική της «ανοιχτής πόρτας». Φιλοδοξεί να καλλιεργήσει σχέσεις καλής θέλησης, χωρίς ωστόσο να παραμελήσει τα συμφέροντα της επιχείρησης, με στόχο να οδηγηθεί σε επιτυχημένες επαγγελματικές σχέσεις.

Μέτοχοι:

Η Bristol Myers Squibb δεσμεύεται να καταβάλει συνεχείς προσπάθειες για την αύξηση της αξίας της μετοχής, μέσω της διαρκούς ανάπτυξης του κέρδους, της βελτίωσης της χρηματοοικονομικής κατάστασης της επιχείρησης, της υψηλής παραγωγικότητας και της εντατικής Έρευνας και Ανάπτυξης που θα οδηγήσουν στο ανταγωνιστικό πλεονέκτημα.

Κοινωνία:

Η εταιρία υπόσχεται σεβασμό και ενέργειες που υποστηρίζουν ένα καθαρό και υγιές περιβάλλον και υποστήριξη των κατώτερων κοινωνικών ομάδων και των ανθρώπων του Τρίτου Κόσμου. Δεσμεύεται ότι θα ακολουθεί αρχές ηθικής και πρακτικές υπευθυνότητας, ακεραιότητας και ευπρέπειας προς όφελος της κοινωνίας.

5.8. Η κοινωνική προσφορά της Bristol Myers Squibb

Τα τελευταία χρόνια είναι ιδιαίτερα έντονη η κοινωνική προσφορά της Bristol Myers Squibb.

Το 1999 η εταιρία ανακοίνωσε ένα κοινωνικού χαρακτήρα πρόγραμμα, που ονομάστηκε «Secure the Future». Η επιχείρηση δεσμεύτηκε να επενδύσει \$100 εκατομμύρια για την έρευνα φαρμάκων για τη θεραπεία του HIV και χρηματοδότησε εργαστήρια σε πέντε Αφρικανικές χώρες για την έρευνα της νόσου σε αυτές. Στο πρόγραμμα συμπεριλαμβάνεται και η ίδρυση ενός κέντρου υγείας άριστων προδιαγραφών ποιότητας για παιδιά στη Μποτσουάνα και περιθαλψη ορφανών και άστεγων παιδιών.

Επίσης, στα πλαίσια της κοινωνικής προσφοράς της η Bristol Myers Squibb παρέχει τα φάρμακα για την αντιμετώπιση του HIV σε τιμή 90% χαμηλότερη στις χώρες του Τρίτου Κόσμου, όπου η νόσος είναι πολύ εξαπλωμένη και οι κάτοικοι δεν έχουν τη δυνατότητα να καλύψουν το κόστος της θεραπείας για τη θεραπεία ή / και την πρόληψη του HIV.

5.9. Αναγνώριση και επιτυχίες της Bristol Myers Squibb

Τα επιτεύγματα και οι επιτυχίες της εταιρίας αναγνωρίζονται μέσω διεθνών βραβείων που έχει αποσπάσει. Πιο κάτω αναφέρονται χαρακτηριστικά κάποιες διακρίσεις της Bristol Myers Squibb τα τελευταία χρόνια.

Φεβρουάριος 2001:

Το περιοδικό Fortune εξέλεξε την φαρμακευτική εταιρία Bristol Myers Squibb ως την πιο θαυμαστή φαρμακευτική εταιρία της Αμερικής (America's Most Admired Pharmaceutical Company).

Μάιος 2002:

Το αμερικανικό κολέγιο υγείας στον τομέα της απασχόλησης και του περιβάλλοντος (The American College of Occupational and Environmental Health), τίμησε τη Bristol Myers Squibb με το βραβείο Επιχειρησιακής πολιτικής στον τομέα της υγείας, για την πολιτική που ακολουθεί για την υγεία και την ασφάλεια και για τις σχετικές οδηγίες που παρέχει στους εργαζόμενους. Επίσης, τιμήθηκε για την εφαρμογή προγράμματος πρόληψης ασθενειών που προέρχονται από τον εργασιακό χώρο. Τα κριτήρια που λήφθηκαν υπόψη κάλυπταν 23 κατηγορίες ποιότητας σε τέσσερις τομείς, υγιείς εργαζόμενοι, υγιές περιβάλλον, υγιής εταιρία, διοίκηση και ηγεσία.

Σεπτέμβριος 2002:

Για δεύτερη συνεχή χρονιά η Bristol Myers Squibb εκλέγεται από το περιοδικό «Εργαζόμενη Μητέρα» ως μία από τις 10 κορυφαίες εταιρίες για τις εργαζόμενες μητέρες. Η εταιρία εκλέχτηκε, επίσης, πρώτη στον κλάδο της για την φροντίδα του παιδιού.

Ιανουάριος 2003:

Η Bristol Myers Squibb εκλέγεται από την Εθνική Ένωση για Γυναίκες – Στελέχη, ως μία από τις 30 κορυφαίες εταιρίες για γυναίκες σε θέσεις στελεχών. Οι επιχειρήσεις που τιμούνται με αυτή τη διάκριση θα πρέπει να έχουν τουλάχιστο δύο γυναίκες στο Διοικητικό τους Συμβούλιο, ο αριθμός των γυναικών που καταλαμβάνει θέσεις στην Ανώτατη Διοίκηση να αυξάνεται με σταθερό ρυθμό, να σχεδιάζονται και να υλοποιούνται προγράμματα επαγγελματικής ανάπτυξης των γυναικών και να εφαρμόζεται η άδεια εγκυμοσύνης για γυναίκες και άντρες.

5.10. Το τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης (E&A) της Bristol Myers Squibb

Το τμήμα Έρευνας και Ανάπτυξης της Bristol Myers Squibb, ονομάζεται Pharmaceutical Research Institute (PRI). Ιδρύθηκε το 1938 και το 2001 οι επενδύσεις στο τμήμα ξεπέρασαν τα \$2 δισεκατομμύρια. Σήμερα, οι ουσίες που βρίσκονται στο στάδιο της Έρευνας και της Ανάπτυξης είναι πάνω από 50.

Τα κέντρα έρευνας του PRI είναι 4, βρίσκονται στις ΗΠΑ και δραστηριοποιούνται σε διαφορετικούς τομείς Έρευνας και Ανάπτυξης, ογκολογικά προϊόντα, αντιβιοτικά, καρδιαγγειακά, νευρολογικά κ.α.

Η αποστολή του PRI είναι «η ανακάλυψη και η ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων, τα οποία θα ικανοποιούν ιατρικές ανάγκες και θα επιμηκύνουν και θα αναβαθμίζουν την ανθρώπινη ζωή».

Ο στόχος της Έρευνας και Ανάπτυξης της Bristol Myers Squibb είναι να καταβάλει κάθε δυνατή προσπάθεια για την ανακάλυψη νέων μορίων και την ανάπτυξή τους σε δραστικά φάρμακα για την καταπολέμηση ασθενειών. Νέα πρόκληση αποτελούν οι εξελίξεις στον τομέα της αποκωδικοποίησης του γενετικού υλικού και της χρήσης γονιδίων για την εύρεση καινοτόμων θεραπειών για την αντιμετώπιση αλλά και την πρόληψη πολλών νόσων για τις οποίες δεν υπάρχει ακόμα ίαση.

Οι αξίες στις οποίες στηρίζει το έργο του το PRI είναι ο αμείωτος ενθουσιασμός, η αφοσίωση στους στόχους και το πνεύμα αισιοδοξίας που διακατέχει τους εργαζόμενους στην Έρευνα.

Σημαντικό, ωστόσο, ρόλο στην επίτευξη των σκοπών και του οράματος του PRI, διαδραματίζει η προσέλκυση αξιόλογων ανθρώπων σε σημαντικές θέσεις στην έρευνα. Τα στοιχεία που θα πρέπει να συνθέτουν το χαρακτήρα των επιστημόνων που εργάζονται στην E&A είναι αρχικά η άριστη γνώση της επιστήμης τους και η όσο το δυνατό πιο ολοκληρωμένη εκπαίδευσή τους, το πείσμα και το έντονο ενδιαφέρον τους για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων και οι καινοτόμες ιδέες τους καθώς και το ομαδικό πνεύμα και οι άριστες σχέσεις συνεργασίας. Για του εργαζόμενους στην E&A «το μέλλον των φαρμάκων είναι το δικό τους μέλλον».

Αξίζει να σημειωθεί, πως το PRI έχει τιμηθεί για την προσφορά του στην έρευνα το Δεκέμβριο του 1998 με το Εθνικό Μετάλλιο Τεχνολογίας, που αποτελεί την υψηλότερη διάκριση στον τομέα των τεχνολογικών καινοτομιών στην Αμερική. Χαρακτηριστικά το βραβείο δόθηκε για «την επιμήκυνση και αναβάθμιση της ανθρώπινης ζωής μέσω καινοτόμου φαρμακευτικής Έρευνας και Ανάπτυξης, και για τον επαναπροσδιορισμό της επιστήμης των κλινικών μελετών, που αναγνωρίζονται σε όλο τον φαρμακευτικό κλάδο για την ποιότητά τους».

5.11. Στρατηγικοί Στόχοι

Σύμφωνα με το Επιχειρησιακό Σχέδιο της εταιρίας οι Στρατηγικοί της Στόχοι αφορούν στους παρακάτω τομείς δράσης:

5.11.1 Οικονομικοί δείκτες

- Μείωση του κόστους και του παθητικού
- Προσέλκυση κοινωνικά υπεύθυνων επενδυτών
- Διπλασιασμός των κερδών της επόμενης τριετίας

5.11.2. Φήμη

- Αναγνώριση της εταιρία ως ηγέτιδα στον κλάδο της

5.11.3. Ανταγωνισμός

- Προσέλκυση εργαζομένων
- Χαμηλός αριθμός αποχωρήσεων εργαζομένων
- Αύξηση αριθμού εγκρίσεων για νέα προϊόντα
- Βελτίωση Ποιότητας και αξιοπιστία στην αλυσίδα παραγωγής

5.12. Κύρια αποτελέσματα απόδοσης

Τα κύρια αποτελέσματα απόδοσης και η θέση που καταλαμβάνει η εταιρία σε σχέση με τον ανταγωνιστικό περιβάλλον απεικονίζονται στο Παράρτημα Ε

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

www.bms.com About us, Products, R&D, Social Responsibility

Κεφάλαιο 6

6. ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1. Εισαγωγή

Προκειμένου να περιγραφούν και να αξιολογηθούν οι διαδικασίες των κλινικών μελετών, θα αναλυθεί η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234, η οποία έχει επιλεγεί εξαιτίας της σημασίας που έχει για την επιχείρηση και την επίτευξη των επιχειρησιακών στόχων που περιγράφηκαν στο κεφάλαιο 1.

6.2. Περιγραφή της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234

Πρόκειται για μια πολυκεντρική, διπλή - τυφλή μελέτη, Φάσης III, στην οποία συγκρίνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ερευνητικού φαρμάκου Α με το φάρμακο Β, που κυκλοφορεί ήδη στην φαρμακευτική αγορά για τη θεραπεία της συγκεκριμένης νόσου.

Πιο αναλυτικά:

Πολυκεντρική μελέτη:	Είναι μια κλινική μελέτη, η οποία θα διεξαχθεί σε πολλά ερευνητικά κέντρα σε όλο τον κόσμο και θα συμπεριλάβει μεγάλο αριθμό ασθενών.
Διπλή - τυφλή:	Στη μελέτη ΧΨΖ1234, ούτε ο ερευνητής ούτε ο ασθενής θα γνωρίζουν ποιο από τα δύο φάρμακα λαμβάνει ο συμμετέχων στην κλινική δοκιμή
Φάσης III:	Το ερευνητικό φάρμακο έχει ήδη μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές Φάσης I και III. Έπειτα από τις μελέτες Φάσης III τα στοιχεία που έχουν συλλεγεί για το ερευνητικό φάρμακο θα κατατεθούν στις Αρμόδιες Αρχές Υγείας για την έγκρισή του στην αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου για την οποία μελετήθηκε και την κυκλοφορία του στην φαρμακευτική αγορά.
Συγκριτικό φάρμακο Β:	Το φάρμακο Β είναι εγκεκριμένο σε όλες τις χώρες του κόσμου για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου και αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής.

6.3. Δυνατά σημεία και ευκαιρίες της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234

Η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 παρουσιάζει κάποια δυνατά σημεία (Strengths) για την επιχείρηση και φαίνεται να έχει κάποιες ευκαιρίες (Opportunities) στα πλαίσια του ανταγωνισμού.

Δυνατά σημεία:

- Η θεραπεία με το φάρμακο Α έχει πολύ εύκολο δοσολογικό σχήμα, δηλαδή ο ασθενής λαμβάνει 1 δισκίο μία φορά την ημέρα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό αν αναλογιστεί κανείς ότι οι ασθενείς που πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο λαμβάνουν καθημερινά μεγάλο αριθμό φαρμάκων. Έτσι το εύκολο δοσολογικό σχήμα συμβάλλει στη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία.
- Η μελέτη ΧΨΖ1234 είναι μια πολυκεντρική μελέτη, δηλαδή μια κλινική μελέτη που θα διεξαχθεί ταυτόχρονα σε πολλά κέντρα σε όλο τον κόσμο. Συνεπώς, θα μελετηθούν ασθενείς με διαφορετική κουλτούρα, διατροφικές και άλλες συνήθειες, διαφορετικό γονιδίωμα, διαφορετική προδιάθεση στις διάφορες νόσους, διαφορετικό φύλο και διαφορετική φυλή. Έτσι, το αποτέλεσμα της μελέτης θα είναι ιδιαίτερα αξιόπιστο και θα έχει εφαρμογή σε όλους σχεδόν τους ασθενείς.
- Η μελέτη ΧΨΖ1234 είναι μια διπλή τυφλή μελέτη και χρησιμοποιεί τη μέθοδο της τυχαιοποίησης.

Η έννοια της τυχαιοποίησης χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από τον RA Fisher [1], ως μέθοδος για σχεδιασμό ερευνητικών προγραμμάτων στο γεωργικό κλάδο τη δεκαετία του 1920. Στις κλινικές μελέτες εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1940, χάρη στον Sir Bradford Hill [2]. Η μέθοδος της τυχαιοποίησης μπορεί να περιγραφεί σαν ένα ανάλογο του πειράματος που πραγματοποιείται με το «στρίψιμο του νομίσματος». Οι ασθενείς λαμβάνουν τυχαία το υπό μελέτη φάρμακο ή το φάρμακο σύγκρισης, με τον παραπάνω τυχαίο τρόπο, σε συγκεκριμένη αναλογία, όπως αυτή έχει καθοριστεί από το ερευνητικό πρωτόκολλο.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου της τυχαιοποίησης είναι [3]:

- Περιορίζει την «προκατάληψη» απέναντι στη θεραπεία που λαμβάνει ο ασθενής. Οι συγκριτικές ομάδες δεν επιλέγονται ακούσια ή εκούσια από τους ερευνητές. Η έννοια της προκατάληψης αφορά, συνεπώς, τον περιορισμό της από τις αποφάσεις των ερευνητών για την θεραπεία που θα ακολουθήσουν οι ασθενείς καθώς και από την ψυχολογία των συμμετεχόντων που γνωρίζουν ποια θεραπεία λαμβάνουν.
- Βοηθά στη διεξαγωγή των τυφλών μελετών, επειδή διευκολύνει την απόκρυψη της ταυτότητας της θεραπείας από τον ερευνητή, τον ασθενή και οποιονδήποτε άλλο εμπλέκεται στη διεξαγωγή της μελέτης (μόνο το

κέντρο συντονισμού της μελέτης του χορηγού γνωρίζει τη θεραπεία που ακολουθούν οι ασθενείς της κλινική δοκιμής).

Ευκαιρίες

- Η νόσος που μελετάται είναι μια νόσος, για την οποία δεν υπάρχει προς το παρόν ικανοποιητική ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια θεραπεία. Επιπλέον, παρουσιάζει μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας, ενώ η ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από αυτή την ασθένεια είναι ιδιαίτερα υποβαθμισμένη.
- Το υπό μελέτη φάρμακο είναι ανήκει σε μία νέα κατηγορία, δηλαδή έχει ένα πρωτοποριακό μηχανισμό δράσης που δεν έχει μελετηθεί σε προηγούμενα ερευνητικά προγράμματα. Το γεγονός ότι είναι το πρώτο στην κατηγορία του, του δίνει ένα πολύ σημαντικό ανταγωνιστικό πλεονέκτημα.
- Το ερευνητικό φάρμακο Α συγκρίνεται στη μελέτη ΧΨΖ1234 με το φάρμακο Β, που αποτελεί φάρμακο πρώτης εκλογής για την αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου και κατέχει το μεγαλύτερο μερίδιο αγοράς στην κατηγορία του. Σε περίπτωση που το φάρμακο Α αποδειχθεί ανώτερο σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια από το Β, αυτόματα θα καθιερωθεί στη φαρμακευτική αγορά και θα καταλάβει μεγάλο μερίδιο.6.4. Σύνδεση της Κλινικής Μελέτης ΧΨΖ1234 με τους Στρατηγικούς Στόχους της Εταιρίας

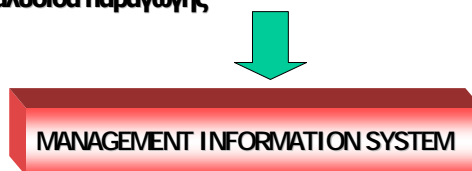
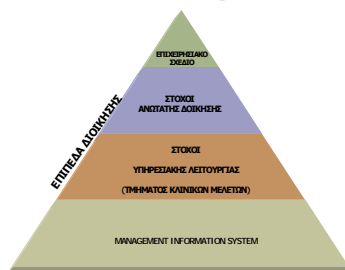
6.4 Σύνδεση της Κλινικής Μελέτης ΧΨΖ1234 με τους Στρατηγικούς Στόχους της Εταιρίας

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1 από το Επιχειρησιακό Σχέδιο της εταιρίας προκύπτουν οι Στρατηγικοί της Στόχοι (Οικονομικοί, Φήμης, Ανταγωνισμού), οι οποίοι στη συνέχεια αναλύονται περαιτέρω σε υποστόχους ανά Υπηρεσιακή Λειτουργία (τμήμα κλινικών μελετών). Τα παραπάνω απεικονίζονται σχηματικά στο σχήμα 5.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ (ΑΝΩΤΑΤΗΣ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ)

ΣΤΟΙΧΟΙ ΚΑΤΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

- **ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ** →
 - Μείωση του κόστους λειτουργίας και του παθητικού της εταιρίας.
 - Προσέλκυση κοινωνικά υπευθύνων επενδυτών.
 - Διπλασιασμός των κερδών της εταιρίας μέσα στην επόμενη τριετία
- **ΦΗΜΗΣ** →
 - Αναγνώριση της εταιρίας ως ηγέτιδας στον κλάδο της.
- **ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΜΟΥ** →
 - Προσέλκυση εργαζομένων.
 - Χαμηλός αριθμός αποχωρήσεων στελεχών.
 - Αύξηση αριθμού εγκρίσεων για νέα προϊόντα.
 - Βελτίωση Ποιότητας & αξιοπιστία στην αλυσίδα παραγωγής



Σχήμα 5

Σχηματική απεικόνιση των στρατηγικών στόχων της επιχείρησης και σύνδεση με τους στόχους ανά υπηρεσιακή λειτουργία

Η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 αποτελεί έναν πολύ σημαντικό υποστόχο για την Έρευνα και Ανάπτυξη και πιο συγκεκριμένα για το τμήμα των κλινικών μελετών της εταιρίας.

Οι λόγοι για τους οποίους η συγκεκριμένη μελέτη είναι τόσο εξέχουσας σημασίας είναι κυρίως οι παρακάτω:

Επιχείρηση:

Η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 αναμένεται να βελτιώσει την χρηματοοικονομική κατάσταση της εταιρίας, δεδομένου ότι το ερευνητικό φάρμακο έχει τη δυνατότητα να εξελιχθεί σε ένα πολύ ανταγωνιστικό προϊόν, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του οποίου θα έχουν αποδειχθεί από ποιοτικές και αξιόπιστες κλινικές μελέτες. Η εταιρία προσδοκά μέσα από τη μελέτη ΧΨΖ1234 να αποκτήσει ανταγωνιστικό πλεονέκτημα. Συνεπώς, η κλινική μελέτη ΧΨΖ αναμένεται να συμβάλει στην επίτευξη των Στρατηγικών Οικονομικών Στόχων, καθώς και των Στόχων Ανταγωνισμού και Φήμης

- **Εργαζόμενοι:**

Οι εργαζόμενοι, όταν εργάζονται σε μια υγιή επιχείρηση, με επιτυχημένα και αναγνωρισμένα προϊόντα, με ανθρωποκεντρικό και έντονα κοινωνικό χαρακτήρα, αντλούν ευχαρίστηση από την εργασία τους και νιώθουν ότι όλοι έχουν το κοινό όραμα της βελτίωσης της ανθρώπινης ζωής. Μια αναπτυσσόμενη, εξάλλου, επιχείρηση ανταμείβει υλικά και ηθικά τους εργαζόμενους της και προσφέρει δυνατότητες προσωπικής ανάπτυξης.

- **Πελάτες:**

Για μια φαρμακευτική επιχείρηση οι πρωτογενείς πελάτες είναι οι γιατροί. Ένα παγκόσμιου κύρους φάρμακο ικανοποιεί τις ανάγκες των πελατών, δηλαδή τους προσφέρει εγγύηση και ασφάλεια για το επιθυμητό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της συγκεκριμένης νόσου. Οι γιατροί, με τη χορήγηση ποιοτικών φαρμάκων, ικανοποιούν με τη σειρά τους δικούς τους πελάτες που είναι οι ασθενείς, οι οποίοι για τις εταιρίες αποτελούν δευτερογενείς πελάτες. Δεδομένου, μάλιστα, ότι οι ασθενείς τα τελευταία χρόνια ενημερώνονται διαρκώς για τις νέες θεραπείες και αμφισβητούν το «αλάθητο» του θεραπευτή τους, καθίσταται σαφής η ασφάλεια που προσφέρουν στους γιατρούς τα παγκοσμίως αναγνωρισμένα φάρμακα, των οποίων οι θεραπευτικές ιδιότητες τεκμηριώνονται από ποιοτικές κλινικές μελέτες.

- **Κοινωνία:**

Η ανακάλυψη ενός φαρμάκου για την αντιμετώπιση μιας νόσου, για την οποία δεν υπάρχει προς το παρόν ικανοποιητική θεραπεία, ανακουφίζει, παρηγορεί και δίνει ελπίδες στο κοινωνικό σύνολο για αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών και γενικότερα για την καταπολέμηση ανίατων ασθενειών που για πολλά χρόνια μαστίζουν και υποβαθμίζουν την ανθρώπινη ζωή.

6.5. Κρίσιμα σημεία επιτυχίας (Critical Success Factors)

6.5.1. Επεξήγηση των κρίσιμων σημείων επιτυχίας

Η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234, όπως και οποιαδήποτε άλλη κλινική μελέτη, υλοποιείται σε συγκεκριμένα στάδια τα οποία θα περιγραφούν στο επόμενο κεφάλαιο της Υλοποίησης (Deployment).

Στην παράγραφο αυτή, ωστόσο, θα παρατεθούν τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας των σταδίων της υλοποίησης, προκειμένου να οριστούν οι παράμετροι που πρόκειται έπειτα να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234 (Assessment & Review).

6.5.2. Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας της μελέτης ΧΨΖ1234 στα διάφορα στάδια υλοποίησής της

Η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 υλοποιείται σύμφωνα με την παρακάτω σειρά διεργασιών:

A. Σχεδιασμός:

Ο σχεδιασμός είναι το πρώτο στάδιο υλοποίησης της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234. Στο στάδιο αυτό θα καθοριστούν οι στόχοι και θα σχεδιαστούν όλες οι λεπτομέρειες υλοποίησης της κλινικής δοκιμής.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Προσεκτικός καθορισμός του **χρόνου υλοποίησης** της κλινικής μελέτης, αλλά και των επιμέρους διαδικασιών της.
- Υπολογισμός του **κόστους υλοποίησης** του ερευνητικού προγράμματος.
- Ιεράρχηση των **προτεραιοτήτων της επιχείρησης** σχετικά με την ανάπτυξη όλων των υπό μελέτη φαρμάκων, ώστε να καθοριστεί και η σπουδαιότητα ανάπτυξης του Φαρμάκου Α.
- **Ευθυγράμμιση των αποφάσεων του σχεδιασμού** με τις επιδιώξεις και του στόχους της Επιχείρησης και ειδικότερα του τμήματος του Μάρκετινγκ.
- **Πρόβλεψη** πιθανών **προβλημάτων** που είναι δυνατό να προκύψουν κατά την υλοποίηση και τρόπους να ξεπεραστούν.
- Σχεδιασμός **εναλλακτικών σχεδίων δράσης**, σε περίπτωση που είναι αδύνατη ή ασύμφορη η υλοποίηση του αρχικού σχεδίου.
- Προγραμματισμός του **χρόνου κατάθεσης του φακέλου** της μελέτης στις Αρμόδιες Αρχές για την έγκριση της κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά. Με το σχεδιασμό θα πρέπει να επιδιώκεται γρήγορη κατάθεση του φακέλου της μελέτης (ο φάκελος περιέχει τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών Φάσης I – III που πραγματοποιήθηκαν για το συγκεκριμένο φάρμακο) και η διασφάλιση ότι τα **στοιχεία** που κατατίθενται είναι **επαρκή** για την έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου.
- Φυσικά, είναι απαραίτητη η πολύ **καλή συνεργασία** και συνεννόηση όλων των εμπλεκόμενων στο σχεδιασμό, προκειμένου να ολοκληρωθεί το στάδιο με επιτυχία.

B. Σχεδιασμός πρωτοκόλλου και Φύλλων Παρακολούθησης των ασθενών (CRF):

Το δεύτερο στάδιο υλοποίησης είναι ο σχεδιασμός του ερευνητικού πρωτοκόλλου και έπειτα των Φύλλων Παρακολούθησης των ασθενών.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Σωστός σχεδιασμός του ερευνητικού πρωτοκόλλου: το ερευνητικό πρωτόκολλο θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό καλύτερα σχεδιασμένο για τρεις κυρίως λόγους:
 - Όταν ένα ερευνητικό πρωτόκολλο δεν είναι σωστά σχεδιασμένο, είναι πολύ πιθανό να μην πληροί τα κριτήρια εισαγωγής ικανοποιητικός **αριθμός ασθενών**, με αποτέλεσμα να καθυστερήσει σημαντικά η προσέλκυση ασθενών και το χρονοδιάγραμμα της μελέτης.
 - Επιπλέον, από το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό τα **αποτελέσματα της μελέτης**, αφού ένα κακά σχεδιασμένο πρωτόκολλο είναι δυνατό να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα για το φάρμακο που μελετάται.
 - Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης είναι δυνατό να χρειαστεί να γίνουν κάποιες **τροποποιήσεις** του πρωτοκόλλου, οι οποίες μπορεί να αφορούν το σχέδιο της μελέτης, τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, τους ερευνητικούς στόχους της δοκιμής ή τις στατιστικές μεθόδους που θα χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση των στοιχείων που θα προκύψουν από την κλινική μελέτη. Ο αριθμός των τροποποιήσεων που θα προκύψουν κατά τη διεξαγωγή της μελέτης εξαρτώνται σημαντικά από τον καλό ή όχι σχεδιασμό του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Ένα σωστά σχεδιασμένο πρωτόκολλο θα χρειαστεί μικρότερο αριθμό τροποποιήσεων που συνεπάγεται χαμηλότερο κόστος για την υλοποίηση της κλινικής μελέτης.
 - Τέλος το ερευνητικό πρωτόκολλο θα πρέπει να είναι **κατανοητό** από τους ερευνητές, από την Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου, από τις Αρμόδιες Αρχές Υγείας, από τον Επιτηρητή της κλινικής μελέτης και από όλους όσους πρόκειται να ασχοληθούν με τη διενέργεια της μελέτης.
- Σωστός σχεδιασμός των Φύλλων Παρακολούθησης των Ασθενών (CRF), δηλαδή:
 - Να είναι εύκολα κατανοητό από τους ερευνητές, έτσι ώστε να μην δυσκολεύονται κατά τη συμπλήρωσή του.
 - Να ζητά ακριβείς πληροφορίες, που να βασίζονται σε αντικειμενικά κριτήρια, έτσι ώστε να υπάρχει ομογενοποίηση των απαντήσεων από τους ερευνητές όλους του κόσμου και να μην υπόκεινται στην υποκειμενική κρίση του κάθε ερευνητή. Να είναι εξίσου εύκολος ο

έλεγχός τους από τους Επιτηρητές, έτσι ώστε να μη δαπανάται χρόνος και κόστος κατά την Επιτήρηση.

Οι παραπάνω προϋποθέσεις αποσκοπούν οι διευκρινίσεις και οι διορθώσεις (**Queries**) που θα χρειαστεί να γίνουν μετά την εισαγωγή των στοιχείων στη βάση δεδομένων του χορηγού, να περιοριστούν στο ελάχιστο και θα μειωθεί σημαντικά ο χρόνος που απαιτείται για την στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των δεδομένων της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234.

Γ. Επιλογή ερευνητικού κέντρου

Μετά το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και των CRF ακολουθεί η επιλογή του ερευνητικού κέντρου, του κύριου ερευνητή και των συνεργατών του.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Ο ερευνητής και οι συνεργάτες του θα πρέπει να έχει βαθιά **γνώση** της νόσου που μελετάται, των GCP και αν είναι δυνατό εμπειρία διεξαγωγής κλινικών μελετών
- Το ερευνητικό κέντρο θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να εισάγει τον απαραίτητο **αριθμό ασθενών** στη μελέτη, δηλαδή ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής
- Οι **εγκαταστάσεις** του κέντρου θα πρέπει να είναι ικανοποιητικές για τη διεξαγωγή της μελέτης ΧΨΖ1234

Δ. Προετοιμασία υλικών της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234

Κατά το στάδιο αυτό προετοιμάζονται τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη, δηλαδή τυπώνονται τα CRF, παρασκευάζονται και συσκευάζονται τα φάρμακα που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη κλπ.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Μικρός **χρόνος** ολοκλήρωσης της διαδικασίας, ώστε να μην καθυστερήσει η έναρξη της μελέτης, εξαιτίας κακής διαχείρισης του χρόνου από την πλευρά του χορηγού, δεδομένου ότι αυτό είναι το τελευταίο στάδιο της υλοποίησης, στο οποίο είναι δυνατό να ελεγχθεί και να επηρεαστεί ο χρόνος από τη φαρμακευτική εταιρία.

Παραγγελία της κατάλληλης **ποσότητας φαρμάκων** Α και Β, ώστε να αρκούν για τη διεξαγωγή της μελέτης. Είναι, ωστόσο, πολύ σημαντικό να μην παρασκευαστεί μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκων από αυτή που θα χρησιμοποιηθεί τελικά στη μελέτη, ώστε να μην υπάρξει σπατάλη ανθρώπινου και υλικού δυναμικού.

E. Συνολική αποτίμηση των διαδικασιών από το σχεδιασμό έως την προετοιμασία των υλικών της κλινική μελέτης

Κρίνεται σκόπιμο στο σημείο αυτό να επιχειρηθεί μια αποτίμηση των διαδικασιών της υλοποίησης, δεδομένου ότι όλες οι δραστηριότητες που περιγράφηκαν μέχρι τώρα αφορούν στο χορηγό. Συνεπώς, την ευθύνη για τη σωστή και ταχεία υλοποίηση των δραστηριοτήτων που αναφέρθηκαν φέρει αποκλειστικά η φαρμακευτική εταιρία.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας που διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην γρήγορη και ποιοτική υλοποίηση των παραπάνω σταδίων είναι οι εξής:

- **Η ανταλλαγή πληροφοριών** μεταξύ όλων των εμπλεκομένων στην υλοποίηση της κλινικής μελέτης σε όλα τα στάδια.
- Η εφαρμογή **συμμετοχικού συστήματος στοχοθέτησης**, δηλαδή η συμφωνία όλων για τους στόχους που τίθενται.
- **Κοινή απόφαση για τα χρονικά πλαίσια** ολοκλήρωσης των επιμέρους διαδικασιών.

ΣΤ. Εγκρίσεις της κλινικής μελέτης

Στο επόμενο στάδιο της υλοποίησης η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 θα πρέπει να εγκριθεί αρχικά από την Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο των Νοσοκομείων και στη συνέχεια από τις Αρμόδιες Αρχές Υγείας της κάθε χώρας (στην Ελλάδα από τον Ε.Ο.Φ.).

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

Η όσο το δυνατό πιο γρήγορη έγκριση από τα παραπάνω συμβούλια. Ο χρόνος έγκρισης μπορεί να επηρεαστεί από τους παρακάτω παράγοντες:

1. Πολύ καλή **γνώση των απαιτήσεων** των επιτροπών σχετικά με τα έγγραφα που θα πρέπει να κατατεθούν και τις διαδικασίες που θα πρέπει να ακολουθηθούν και **γρήγορη προετοιμασία** του φακέλου της μελέτης από τον Επιτηρητή, ώστε να κατατεθεί σε σύντομο χρονικό διάστημα στις παραπάνω επιτροπές
2. **Επιλογή ερευνητικών κέντρων**, λαμβάνοντας υπόψη και το χρόνο που απαιτείται από τις Επιτροπές των νοσοκομείων για την έγκριση των μελετών

Ζ. Προσέλκυση ασθενών

Ένα από τα πιο σημαντικά στάδια της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234 είναι η προσέλκυση ικανοποιητικού αριθμού ασθενών στο προγραμματισμένο και προβλεπόμενο από το σχεδιασμό χρονικό διάστημα.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

1. Η μελέτη ΧΨΖ1234 είναι, όπως έχει ήδη αναφερθεί μία μελέτη Φάσης III. Δηλαδή, πριν από αυτή έχουν διεξαχθεί άλλες μελέτες Φάσης I και II και η κλινική δοκιμή ΧΨΖ1234 διεξάγεται πριν ακριβώς την κυκλοφορία του φαρμάκου στη φαρμακευτική αγορά. Συνεπώς, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να εισαχθεί μεγάλος **αριθμός ασθενών** στην μελέτη σε προκαθορισμένο από το στάδιο του σχεδιασμού **χρονικό διάστημα**.
2. Στη μελέτη ΧΨΖ1234, της διαδικασίας της τυχαιοποίησης προηγείται η διαδικασία επιλογής των ασθενών, που ονομάζεται **screening**. Μεγάλο ποσοστό των ασθενών που περνούν την περίοδο του screening είναι δυνατό να μην πληρούν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη και τελικά να μην λάβουν ερευνητικό φάρμακο και να μην συμμετέχουν στο ερευνητικό πρόγραμμα. Επομένως, το κρίσιμο σημείο επιτυχίας είναι ο περιορισμός των παραπάνω ασθενών.
3. Τέλος, είναι σημαντικό να περιοριστεί ο αριθμός των ασθενών που λόγω λανθασμένης ή ανεπαρκούς **ενημέρωσης** από τον Ερευνητή θα αρνηθούν να λάβουν μέρος στη μελέτη.

Η. Επιτήρηση της μελέτης

Σύμφωνα με το πλάνο της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234 έχει προβλεφθεί από το σχεδιασμό ότι οι επισκέψεις επιτήρησης θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάθε 4-6 εβδομάδες (Σχέδιο Επιτήρησης). Οι επισκέψεις πραγματοποιούνται από τον Επιτηρητή των κλινικών δοκιμών, που επιλέγεται από το χορηγό.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Η επιτήρηση της μελέτης θα πρέπει να γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα, σύμφωνα με το **Σχέδιο Επιτήρησης** (Monitoring Plan).
- **Ο Επιτηρητής** των κλινικών μελετών θα πρέπει να έχει βαθιά **γνώση** των GCP, των SOP της εταιρίας, του πρωτοκόλλου και βασικές τουλάχιστον γνώσεις για τη νόσο που μελετάται.
- Στην πραγματικότητα, ο επιτηρητής είναι ο συντονιστής των κλινικών δοκιμών. Πρέπει να έχει την **ικανότητα να παρέχει λύσεις** και βοήθεια στο επιστημονικό προσωπικό της μελέτης σχετικά με τη διενέργεια της δοκιμής, να επωμίζεται την ευθύνη για την επίλυση οποιασδήποτε δυσκολίας είναι δυνατό να αντιμετωπίσει ο ερευνητής, όπως στη συμπλήρωση του Φύλλου Παρακολούθησης των ασθενών, τον τρόπο διεξαγωγής του ερευνητικού πρωτοκόλλου, τις διοικητικές και νομικές διαδικασίες, που απαιτούνται.

Θ. Τερματισμός της μελέτης ΧΨΖ1234

Η μελέτη ΧΨΖ1234 θα τελειώσει όταν ολοκληρωθεί, σύμφωνα με το πρωτόκολλο. Είναι δυνατό, ωστόσο, ο χορηγός να αποφασίσει τον τερματισμό της μελέτης νωρίτερα, αν για παράδειγμα αποδειχθεί η ανωτερότητα του φαρμάκου Α έναντι του Β (η συνέχιση της μελέτης θα την

καθιστούσε μη ηθική για τους ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο B), σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή για οποιαδήποτε άλλη αιτία θεωρεί σημαντική ο χορηγός.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Η **σωστή απόφαση** από το χορηγό για τον πρόωρο τερματισμό ή την χρονική επέκταση της μελέτης πέραν του προκαθορισμένου από το σχέδιο του πρωτοκόλλου χρόνου διεξαγωγής της.
- Η **διατήρηση** όλων των απαραίτητων **εγγράφων** στο ερευνητικό κέντρο μετά τον τερματισμό της μελέτης και για όσο χρονικό διάστημα ορίζεται νομικά σε κάθε κράτος.

I. Εισαγωγή στοιχείων της μελέτης και στατιστική τους επεξεργασία

Μετά το τέλος της μελέτης εισάγονται τα στοιχεία της στη βάση δεδομένων της εταιρίας και γίνεται στατιστική ανάλυση.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Έγκαιρη **αποστολή των CRF** και των queries από τα ερευνητικά κέντρα
- Ποιοτική και επαρκής **επιτήρηση της μελέτης** καθ' όλη τη διάρκεια διεξαγωγής της

IA. Ανακοίνωση και δημοσίευση της κλινικής μελέτης

Το τελευταίο στάδιο της μελέτης είναι η ανακοίνωση και η δημοσίευσή της.

Τα κρίσιμα σημεία επιτυχίας του σταδίου αυτού είναι τα εξής:

- Επιλογή διεθνώς **αναγνωρισμένων ερευνητών** για την ανακοίνωση της μελέτης
- Δημοσίευση σε **αξιόπιστα επιστημονικά περιοδικά** και ανακοινώσεις σε διεθνούς φήμης **συνέδρια**
- **Ο χρόνος της δημοσίευσης** θα πρέπει να συμβαδίζει με τις προτεραιότητες, το στρατηγικό σχέδιο και τους στρατηγικούς στόχους της εταιρίας.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Fisher RA, The design of Experiments, London: Oliver and Boyo, 1935
2. Armitage P, the role of randomisation in clinical trials, Stat Med 1982
3. Kenneth F Schulz, David A rimes, Generation of allocation sequences in randomized trials: chance, not chance, The Lancet, 2006.

Κεφάλαιο 7

7. ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ (DEPLOYMENT)

7.1. Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν τα στάδια υλοποίησης της προσέγγισης που μελετάται, δηλαδή ο «δρόμος» που ακολουθείται, από τον σχεδιασμό μέχρι την ολοκλήρωση της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234. Στην παρούσα εργασία θα παρουσιαστούν οι διαδικασίες που ακολουθήθηκαν στα ερευνητικά κέντρα της Ελλάδας. Ωστόσο, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι ο σχεδιασμός, η προετοιμασία του πρωτοκόλλου, των CRF και των υλικών της μελέτης, καθώς και η εισαγωγή και επεξεργασία των στοιχείων της και η δημοσίευση αποτελούν διαδικασίες που ολοκληρώνονται στο κεντρικό παράρτημα της Έρευνας και Ανάπτυξης της εταιρίας.

Η περιγραφή της υλοποίησης περιλαμβάνει τους υπεύθυνους και τους εμπλεκόμενους στην κλινική μελέτη, τις ομάδες εργαζομένων που λαμβάνουν μέρος σε κάποιο από τα στάδια πραγματοποίησης της μελέτης, τα τμήματα του Οργανισμού που εμπλέκονται, τα κύρια ορόσημα, την περιγραφή της προσέγγισης σε πλήρη ανάπτυξη και την περιγραφή του συστήματος μέτρησης του βαθμού ανάπτυξής της.

Η παρουσίαση της υλοποίησης της κλινικής μελέτης ξεκινά από το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου και των Case Report Forms (CRF), συνεχίζεται με την επιλογή των ερευνητικών κέντρων, τις εγκρίσεις από τις Αρμόδιες Αρχές για τη διεξαγωγή της μελέτης, την εισαγωγή ασθενών, τις επισκέψεις επίβλεψης της μελέτης από τον Επιτηρητή των κλινικών μελετών και καταλήγει στον τερματισμό της κλινική δοκιμής, την εισαγωγή των δεδομένων και την στατιστική επεξεργασία και ανάλυσή τους και τέλος στην τελική αναφορά.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος υλοποίησης της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234 θα πρέπει να επιδιωχθούν τα παρακάτω:

- Έλεγχος στο τέλος κάθε διαδικασίας, πριν αρχίσει η επόμενη.
- Καθορισμός του χρόνου μέσα στον οποίο θα πρέπει να ολοκληρώνεται η κάθε διαδικασία και συνεχής αξιολόγηση των διαφόρων σταδίων των διαδικασιών.

- Ενημέρωση των εμπλεκόμενων για κάθε στάδιο της κλινικής μελέτης, δεδομένου ότι η ανταλλαγή πληροφοριών θα βοηθήσει στην αποτελεσματική ολοκλήρωση της κλινικής μελέτης.

7.2. Ο Σχεδιασμός

7.2.1. Η σημασία του σχεδιασμού

Ο σχεδιασμός αποτελεί το πρώτο και ίσως ένα από τα πιο σημαντικά στάδια υλοποίησης της κλινικής μελέτης.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο κεφάλαιο 5 του θεωρητικού μέρους της παρούσας εργασίας, με το σχεδιασμό καθορίζονται οι στόχοι, αναλύονται τα προγράμματα δράσης, αποφασίζονται οι διαδικασίες, οι μέθοδοι και τα ποιοτικά πρότυπα που θα οδηγήσουν στην υλοποίηση του επιθυμητού αποτελέσματος.

Αρκετές φορές στο παρελθόν, πολλές φαρμακευτικές εταιρίες έχουν ξεκινήσει μια κλινική μελέτη δίχως προσεκτικό σχεδιασμό [1] με αποτέλεσμα να οδηγηθεί σε αποτυχία ή να αναγκαστεί να αναθεωρήσει τους στόχους της όταν πλέον η υλοποίηση είχε ήδη προχωρήσει και είχε προστεθεί αξία στην «αλυσίδα παραγωγής» της κλινικής μελέτης. Η απουσία ή η ελλιπής προσοχή στον σχεδιασμό οδηγεί σε σπατάλη χρόνου, υλικών και ανθρώπινων πόρων.

7.2.2. Τα άτομα που εμπλέκονται στο σχεδιασμό

Τα άτομα που συμμετείχαν στο σχεδιασμό της κλινικής μελέτης είναι τα παρακάτω:

- Ιατρικός Σύμβουλος, ο οποίος έχει ιατρικό υπόβαθρο με εξειδίκευση στη νόσο που μελετάται.
- Συνεργάτης από το χώρο των κλινικών μελετών, με πολυετή εμπειρία στη διεξαγωγή ερευνητικών πρωτοκόλλων.
- Στατιστικολόγος, ο οποίος αποφάσισε για τις στατιστικές μεθόδους που εφαρμόστηκαν.
- Υπεύθυνος για την εισαγωγή και επεξεργασία των στοιχείων που προέκυψαν από την κλινική μελέτη.

- Εκπρόσωπος από το νομικό τμήμα της χορηγού εταιρίας, που εξέτασε τις διαδικασίες έγκρισης του ερευνητικού πρωτοκόλλου και οποιοδήποτε άλλο νομικής φύσεως θέμα.
- Φαρμακοποιός, υπεύθυνος για το ερευνητικό φάρμακο.
- Διοικητής του προϊόντος από το τμήμα το Μάρκετινγκ.
- Εκπρόσωπος του οικονομικού τμήματος, για τον προϋπολογισμό του κόστους του ερευνητικού προγράμματος.

7.2.3. Ο σχεδιασμός της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234

Το χρονοδιάγραμμα της μελέτης απεικονίζεται στο παράρτημα Ε, όπου φαίνεται αναλυτικά ο χρόνος ολοκλήρωσης κάθε σταδίου, αλλά και ο συνολικός χρόνος που απαιτείται από το σχεδιασμό έως τη δημοσίευση της μελέτης.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί το ερευνητικό φάρμακο Α έχει ιδιαίτερη σημασία για την εταιρία, δεδομένου ότι αναμένεται μετά την κυκλοφορία του στην αγορά να καταλάβει σημαντικό μερίδιο και να βελτιώσει σε μεγάλο βαθμό την χρηματοοικονομική κατάσταση της επιχείρησης.

Η κατάθεση του φακέλου με τα αποτελέσματα των μελετών του φαρμάκου Α στις Αρμόδιες Αρχές σχεδιάστηκε να γίνει σε 2 χρόνια από την έναρξη της μελέτης ΧΨΖ1234, προκειμένου να εγκριθεί η κυκλοφορία του πριν από άλλο ανταγωνιστικό φάρμακο της ίδιας κατηγορίας.

Ταυτόχρονα, με στόχο να αποφευχθούν προβλήματα σχετικά με την καθυστέρηση εισαγωγής ασθενών στη μελέτη, που είναι ιδιαίτερα συχνά στη φαρμακευτική έρευνα, προτάθηκαν και θα εφαρμοστούν τα παρακάτω:

- Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες προσέλκυσης ασθενών είναι ο χρόνος που έχει καθοριστεί από το χορηγό για την εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη. Ο χρόνος προσέλκυσης των ασθενών αποφασίστηκε να είναι 5 μήνες. Συνήθως, ο χρόνος αυτό θα πρέπει να κυμαίνεται από 3 – 6 μήνες. Μικρότερο χρονικό διάστημα θα είχε ως αποτέλεσμα τον μη ικανοποιητικό αριθμό ασθενών στη μελέτη, ενώ μεγαλύτερο θα οδηγούσε στην αδιαφορία των ερευνητών και την στρόφη της προσοχής τους σε άλλες δραστηριότητες ή / και σε άλλα ερευνητικά προγράμματα.
- Τα 20 πρώτα ερευνητικά κέντρα που θα κατορθώσουν να εισάγουν στη μελέτη τον απαιτούμενο αριθμό ασθενών σε όσο το δυνατό μικρότερο χρονικό διάστημα, έχουν το δικαίωμα να συμμετέχουν ενεργά στην παρουσίαση των τελικών αποτελεσμάτων της μελέτης και επιπλέον το ερευνητικό προσωπικό μπορεί να επιλέξει και να παρακολουθήσει

οποιοδήποτε επιστημονικό συνέδριο επιθυμεί με την κάλυψη του κόστους από το χορηγό.

- Την προσέλκυση των ασθενών θα αναλάβει μια ειδική ομάδα ατόμων από τον τομέα της Έρευνας και Ανάπτυξης, η οποία θα είναι υπεύθυνη να παρακολουθεί το ρυθμό εισαγωγής ασθενών σε όλα τα κέντρα και να εντοπίζει εκείνα, στα οποία ο ρυθμός είναι πολύ χαμηλός. Σε συνεργασία με τους Επιτηρητές της μελέτης σε κάθε χώρα, διερευνούν τις αιτίες χαμηλής προσέλκυσης ασθενών, επικοινωνούν ή / και επισκέπτονται τους ερευνητές και προσπαθούν να επιλύσουν πιθανά προβλήματα.

Η διαδικασία του σχεδιασμού διάρκεσε 5 μήνες.

7.3. Το ερευνητικό πρωτόκολλο

7.3.1. Ορισμός

Με τον όρο πρωτόκολλο περιγράφεται το σχέδιο σύμφωνα με το οποίο θα διεξαχθεί η κλινική μελέτη [2]. Η συγγραφή του απαιτεί ειδικές γνώσεις και αρκετό χρόνο, προκειμένου να ολοκληρωθεί.

Το πρωτόκολλο της μελέτης ΧΨΖ1234 περιλαμβάνει την ορθολογική δράση της μελέτης, τους στόχους της, τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, τη θεραπεία που θα λάβουν και όλες τις διοικητικές και νομικές διαδικασίες που θα ακολουθηθούν κατά τη διάρκεια της μελέτης, καθώς και τις μεθόδους στατιστικής ανάλυσης που θα επακολουθήσουν. Τέλος, σημειώνονται οι βιβλιογραφικές αναφορές και τα άτομα με τα οποία μπορεί να επικοινωνήσει ο ερευνητής σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης ή αναφοράς σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας.

7.3.2. Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου

Το ερευνητικό πρωτόκολλο ολοκληρώθηκε σε τρία στάδια. Αρχικά, ο Ιατρικός Σύμβουλος μαζί με τον Συνεργάτη από το χώρο των κλινικών μελετών σχεδίασαν το πρώτο προσχέδιο του πρωτοκόλλου.

Στη συνέχεια, ο στατιστικολόγος εισήγαγε τις δικές του παρατηρήσεις και περιέγραψε τις στατιστικές μεθόδους που ακολουθήθηκαν. Με τη συμβολή του στατιστικολόγου δημιουργήθηκε το δεύτερο προσχέδιο του πρωτοκόλλου.

Στο τρίτο στάδιο το πρωτόκολλο παρουσιάστηκε σε μία ομάδα διεθνώς αναγνωρισμένων ερευνητών στο χώρο της νόσου που μελετάται. Οι ερευνητές συζήτησαν με τη χορηγό εταιρία την επιστημονική ορθότητα του πρωτοκόλλου, και κυρίως τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών που θα ελάμβαναν μέρος στη

μελέτη. Οι απόψεις των ερευνητών ήταν ιδιαίτερα σημαντικές, δεδομένου ότι έλαβαν υπόψη τη δυνατότητα προσέλκυσης ασθενών με βάση τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού.

Έπειτα από τις αλλαγές που έγιναν με βάση τις ενστάσεις και τις απόψεις των ερευνητών το πρωτόκολλο πήρε την τελική του μορφή. Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου διάρκεσε 5 μήνες. Μέχρι τον τερματισμό της μελέτης έγιναν 4 τροποποιήσεις, δύο εκ των οποίων αφορούσαν αλλαγή στα κριτήρια εισαγωγής, εξαιτίας χαμηλού ρυθμού προσέλκυσης ασθενών.

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο ΧΨΖ1234 στην κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 θα συμμετέχουν 5.500 - 6.000 ασθενείς, σε 500 - 600 περίπου ερευνητικά κέντρα παγκοσμίως. Στην Ελλάδα θα συμμετέχουν πέντε ερευνητικά κέντρα. Οι ασθενείς θα λάβουν θεραπεία Α ή Β σε αναλογία 1:1. Οι επισκέψεις των ασθενών θα γίνονται την ημέρα του screening, την Ημέρα 1 της πρώτης θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες. Η μελέτη θα διαρκέσει 52 εβδομάδες.

7.4. Φύλλα Παρακολούθησης Ασθενών (Case Report Forms – CRF)

Η καταγραφή των αποτελεσμάτων της μελέτης γίνεται στα Φύλλα Παρακολούθησης των ασθενών (Case Report Forms – CRF). Στις τριπλότυπες σελίδες των Φύλλων Παρακολούθησης των ασθενών ο ερευνητής καλείται να απαντήσει σε συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με την πορεία της υγείας του ασθενούς που συμμετέχει στη μελέτη.

Τα CRF της μελέτης ΧΨΖ1234 χωρίζονται σε 3 τμήματα. Το πρώτο αφορά την επίσκεψη επιλογής (screening) του ασθενούς, το δεύτερο την επίσκεψη κατά την οποία ο ασθενής θα λάβει την πρώτη θεραπεία και το τρίτο που περιλαμβάνει τις επόμενες επισκέψεις που θα πραγματοποιούνται κάθε μήνα έως να συμπληρωθεί ένας χρόνος παρακολούθησης, οπότε θα πραγματοποιηθεί η τελευταία επίσκεψη, σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Μαζί με τα CRF δόθηκαν στους ερευνητές γραπτές οδηγίες για τη συμπλήρωσή τους, προκειμένου να αποφευχθούν πιθανά λάθη.

Ο σχεδιασμός των CRF ολοκληρώθηκε σε 1 μήνα.

7.5. Επιλογή ερευνητών

7.5.1. Ορισμός

Σύμφωνα με τις αναφορές και τις οδηγίες του **ICH (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)**, ερευνητής είναι ο γιατρός και σε μερικές περίπτωση ο οδοντίατρος, ο οποίος αναλαμβάνει την κλινική μελέτη, όσον αφορά στη χορήγηση του φαρμάκου και την παρακολούθηση του ασθενούς. Συχνά, αναφέρεται ο όρος κύριος ερευνητής (**Principal Investigator – PI**) και πρόκειται για τον γιατρό, ο οποίος επωμίζεται τη νομική ευθύνη για την διενέργεια της κλινικής δοκιμής. Με βάση την ελληνική πραγματικότητα, κύριος ερευνητής μπορεί να είναι κάθε γιατρός που έχει ολοκληρώσει την ειδικότητά του και συνήθως κατέχει τη θέση του Επιμελητή ή του Διευθυντή σε μια κλινική Νοσοκομείου.

Ο αριθμός των ερευνητών και των συν-ερευνητών που αναλαμβάνουν ερευνητικά πρωτόκολλα από το 1994 – 2000 έχει ανέλθει στις Η.Π.Α. από 14.100 στους 46.000 και αναμένεται μέχρι το 2005 ο αριθμός τους να φτάσει τους 56.000 [3].

7.5.2. Τυπικά και ουσιαστικά προσόντα του ερευνητή

Ο ερευνητής, συνεπώς, οφείλει να έχει μια βασική εκπαίδευση (ιατρική ή οδοντιατρική σχολή) και παράλληλα να γνωρίζει τα GCP, ενώ βασικός παράγοντας για να επιλεγεί από τη χορηγό εταιρία είναι η εμπειρία του στη διεξαγωγή κλινικών μελετών και η προηγούμενη συμμετοχή του σε άλλα ερευνητικά πρωτόκολλα. Τα τυπικά προσόντα του τεκμηριώνονται από πρόσφατο βιογραφικό του, το οποίο υπέβαλαν οι ερευνητές που συμμετείχαν στη μελέτη ΧΨΖ1234 στη χορηγό εταιρία υπογεγραμμένο και με ημερομηνία ισχύος του εγγράφου.

7.5.3. Η σημασία της σωστής επιλογής του ερευνητή

Τόσο η ποιότητα των δεδομένων της κλινικής μελέτης όσο και η ταχύτητα συλλογής τους, εξαρτώνται κυρίως από τον ερευνητή που είναι υπεύθυνος για το ερευνητικό πρωτόκολλο. Στην πραγματικότητα, η επιλογή θα πρέπει να γίνεται με βάση το ίδιο το πρωτόκολλο, αφού η αξιολόγηση του ερευνητή οφείλει να βασίζεται στους στόχους της μελέτης. Φαίνεται, μάλιστα, ότι ιδιαίτερα στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, η ποιότητα των εργαστηρίων, του φαρμακείου και των υπόλοιπων εγκαταστάσεων των κέντρων στα οποία πρόκειται να διεξαχθεί το ερευνητικό πρωτόκολλο, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη σωστή διενέργεια της δοκιμής [4].

7.5.4. Διαδικασίες επιλογής των ερευνητικών κέντρων

A. Εντοπισμός υποψήφιων κέντρων

Αρχικά, το τμήμα κλινικών μελετών, λαμβάνοντας υπόψη τους στρατηγικούς στόχους της εταιρίας και πιθανή προηγούμενη συνεργασία με κάποια ερευνητικά κέντρα, συγκέντρωσε τα στοιχεία των ερευνητών που θα ήθελε να μετέχουν στην κλινική μελέτη ΨΧΖ1234, από την Ελλάδα.

B. Ερωτηματολόγιο

Αφού ολοκληρώθηκε ο αρχικός εντοπισμός των ερευνητών, αποστάλθηκε στα υποψήφια ερευνητικά κέντρα ένα ερωτηματολόγιο ενδιαφέροντος [Παράρτημα ΣΤ].

Με το ερωτηματολόγιο αυτό ο ερευνητής απάντησε σε ερωτήσεις που αφορούν την καταλληλότητα του κέντρου. Συγκεκριμένα, μέσω του ερωτηματολογίου ο ερευνητής δήλωσε, αρχικά, το ενδιαφέρον του να συμμετέχει στο συγκεκριμένο ερευνητικό πρωτόκολλο. Για το σκοπό αυτό στο ερωτηματολόγιο επισυνάφθηκε μια περίληψη του πρωτοκόλλου και το Συμφωνητικό Εμπιστευτικότητας των πληροφοριών που περιέχονται στη σύνοψη του πρωτοκόλλου [Παράρτημα Ζ]. Με το έγγραφο αυτό ο ερευνητής δεσμεύτηκε ότι δεν πρόκειται να κοινοποιήσει τα στοιχεία που περιέχει το πρωτόκολλο, τα οποία είναι απόρρητα για όλους όσους δεν εμπλέκονται στη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης.

Ο ερευνητής, επίσης, μέσω του ερωτηματολογίου απάντησε σε ερωτήσεις που σχετίζονται με την εμπειρία του, τόσο στο χώρο της ειδικότητάς του όσο και στη διεξαγωγή κλινικών μελετών, η οποία επιβεβαιώνεται από τη συμμετοχή του σε άλλα ερευνητικά προγράμματα τα τελευταία χρόνια και από το πρόσφατο βιογραφικό του.

Ταυτόχρονα, ενημέρωσε το τμήμα κλινικών μελετών για το αν παρακολουθεί ασθενείς, οι οποίοι πληρούν τα κριτήρια εισαγωγής του πρωτοκόλλου και είναι δυνατό να εισαχθούν στη μελέτη, για τους συνεργάτες που πιθανό να έχει και οι οποίοι μπορούν να αναλάβουν συγκεκριμένες αρμοδιότητες στα πλαίσια της μελέτης και για τις εγκαταστάσεις και τους χώρους που υπάρχουν στο κέντρο.

Αφού συμπλήρωσε το ερωτηματολόγιο το έστειλε στο χορηγό σε καθορισμένο χρονικό διάστημα. Μετά την επεξεργασία των απαντήσεων των ερευνητών επιλέχθηκαν εκείνοι οι οποίοι ανταποκρίνονται καλύτερα στις προϋποθέσεις του πρωτοκόλλου και στους κανονισμούς των GCPs.

Η αποστολή και συλλογή των ερωτηματολογίων από τους ερευνητές, καθώς και η επιβεβαίωση ότι ο ερευνητής έχει υπογράψει το Συμφωνητικό Εμπιστευτικότητας και έχει αποστείλει πριν την έναρξη της μελέτης το

βιογραφικό του στη χορηγό εταιρία, αποτελεί καθήκον του επιτηρητή των κλινικών μελετών.

Η επεξεργασία των απαντήσεων και η επιλογή, μεταξύ των ερευνητών που απάντησαν, εκείνων που είναι καταλληλότεροι για τη διενέργεια της συγκεκριμένης μελέτης είναι αρμοδιότητα του υπεύθυνου του πρωτοκόλλου και του Προϊστάμενου του τμήματος κλινικών μελετών.

Γ. Επίσκεψη αξιολόγησης του κέντρου

Μετά την επιλογή των ερευνητικών κέντρων που πληρούν καλύτερα τις προϋποθέσεις για την διεξαγωγή του πρωτοκόλλου, πραγματοποιήθηκε επίσκεψη του Επιτηρητή των κλινικών μελετών στο ερευνητικό κέντρο και συνάντηση με τον ερευνητή και τους συνεργάτες του, όπου συζητήθηκε με λεπτομέρεια το πρωτόκολλο και οι απαιτήσεις των GCP.

Πριν την επίσκεψη στο κέντρο, ο Επιτηρητής των κλινικών μελετών απέστειλε στον κύριο ερευνητή τα θέματα που πρόκειται να συζητηθούν, τον ακριβή χρόνο, τον τόπο της συνάντησης και τη διάρκειά της.

Στην αρχή της επίσκεψης ο Επιτηρητής παρουσίασε τα βασικά σημεία του πρωτοκόλλου, δηλαδή το μηχανισμό δράσης του ερευνητικού φαρμάκου, το σκοπό της κλινικής μελέτης, τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού, το σχεδιασμό και όποιες άλλες πληροφορίες μπορεί να θεωρηθούν απαραίτητες από το χορηγό, ανάλογα με τις επιμέρους απαιτήσεις του κάθε πρωτοκόλλου. Ακολούθησε συζήτηση μεταξύ του ερευνητικού προσωπικού και Επιτηρητή και δόθηκαν οι απαιτούμενες διευκρινίσεις στα διάφορα ερωτήματα.

Στη συνέχεια ο ερευνητής απάντησε σε ερωτήσεις που αφορούν τους συνεργάτες που έχει επιλέξει και το ρόλο του καθενός, καθώς και τον δικό του στην κλινική μελέτη, τις εγκαταστάσεις του κέντρου και τους χώρους φύλαξης των ερευνητικών φαρμάκων, των Φύλλων Παρακολούθησης των ασθενών και των εγγράφων της μελέτης. Επίσης, ο κύριος ερευνητής εξήγησε τον τρόπο με τον οποίο θα εντοπίσει και θα προσελκύσει τους κατάλληλους για τη μελέτη ασθενείς και συζήτησε τον αριθμό - στόχο των ασθενών που έχει τη δυνατότητα να εντάξει στο ερευνητικό πρόγραμμα και τέλος έκανε μια εκτίμηση για το χρόνο που θα χρειαστεί για να περιλάβει στο πρωτόκολλο τον απαιτούμενο αριθμό ασθενών.

Ο Επιτηρητής, έπειτα, ενημέρωσε τον ερευνητή για τις υποχρεώσεις που έχει σύμφωνα με τα GCPs και ο ερευνητής από την πλευρά του ανέλυσε τους πιθανούς προβληματισμούς ή τις δυσκολίες που είναι δυνατό να αντιμετωπίσει. Ιδιαίτερα, τονίστηκε από το χορηγό, η ανάγκη φύλαξης όλων των εγγράφων της μελέτης σε ασφαλές μέρος στο ερευνητικό κέντρο και η εξέχουσας σημασίας για την κλινική μελέτη φάκελοι και έγγραφα - πηγές (Source Documents) των ασθενών που θα ενταχθούν στην έρευνα.

Μετά το τέλος της επίσκεψης ο Επιτηρητής ανέφερε με λεπτομέρεια το περιεχόμενο της συνάντησης με το ερευνητικό προσωπικό απαντώντας στις ερωτήσεις της Φόρμας Αξιολόγησης του ερευνητικού κέντρου [Παράρτημα Η].

Σε συνέχεια της επίσκεψης αξιολόγησης του ερευνητικού κέντρου, ο Επιτηρητής έστειλε στον κάθε ερευνητή μία επιστολή, με την οποία γνωστοποίησε την απόφαση της εταιρίας να συνεργαστεί ή όχι με το συγκεκριμένο κέντρο. Σε περίπτωση απόρριψης ο χορηγός εξήγησε λεπτομερώς τους λόγους που τον οδήγησαν στην απόφαση μη συνεργασίας. Για τα κέντρα, τα οποία θα μπορούσαν να συμμετέχει στη μελέτη, αλλά υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, οι ελλείψεις που παρατηρήθηκαν αναφέρθηκαν με λεπτομέρεια στην επιστολή και δόθηκε η δυνατότητα στο κέντρο να βελτιώσει τις ατέλειες που έχει, προκειμένου να μπορεί να ενταχθεί στην κλινική μελέτη.

Μετά το τέλος και αυτής της διαδικασίας επιλέχθηκαν τα πέντε καταλληλότερα κέντρα που θα συμμετείχαν στην κλινική μελέτη ΨΧΖ1234 από την Ελλάδα. Η όλη διαδικασία επιλογής των 5 ερευνητικών κέντρων στην Ελλάδα διάρκεσε 1 μήνα.

7.6 Υλικά μελέτης

Τα υλικά που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη είναι κυρίως οι Φόρμες για τη γραπτή Συγκατάθεση του ασθενούς, τα CRF και το εγχειρίδιο του ερευνητή, στο οποίο συγκεντρώνονται όλες οι πληροφορίες που είναι διαθέσιμες για το ερευνητικό φάρμακο μέχρι τη δεδομένη στιγμή πριν τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης κλινικής δοκιμής.

Τα παραπάνω έγγραφα ετοιμάστηκαν ταυτόχρονα με τις υπόλοιπες διαδικασίες που έπονται του σχεδιασμού, όπως αναλύθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους. Ταυτόχρονα, αποφασίστηκε και η ποσότητα των φαρμάκων που θα χρησιμοποιηθούν στη μελέτη και να ζητήθηκε η προετοιμασία και η συσκευασία τους από το Φαρμακοποιό, ο οποίος συνεργάζεται σε αυτή τη δοκιμή. Τα υλικά της μελέτης και η απαιτούμενη ποσότητα των φαρμάκων ετοιμάστηκαν σε διάστημα 1,5 μήνα.

7.7. Έγκριση για τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης από την Επιστημονική Επιτροπή και το διοικητικό Συμβούλιο του ερευνητικού κέντρου και από τον Ε.Ο.Φ.

Η Επιστημονική Επιτροπή αποτελεί έναν ανεξάρτητο οργανισμό, με μέλη που ανήκουν στην ιατρική κοινότητα και άλλα που δεν ανήκουν. Στην Επιστημονική Επιτροπή έγινε η κατάθεση του φακέλου της κλινικής μελέτης από τον ερευνητή, υπό την επίβλεψη του οποίου θα διεξαχθεί η μελέτη. Ο φάκελος περιείχε το ερευνητικό πρωτόκολλο, το Έντυπο Συγκατάθεσης του ασθενούς, το Εγχειρίδιο του ερευνητή και το ασφαλιστήριο συμβόλαιο, δηλαδή την ασφαλιστική κάλυψη των ασθενών που θα συμμετέχουν στη μελέτη.

Η Επιστημονική Επιτροπή μελέτησε το φάκελο της μελέτης και αξιολόγησε το ερευνητικό πρωτόκολλο από ηθικής πλευράς, το βαθμό κατά τον οποίο θα ωφεληθεί ο ασθενής από τη διεξαγωγή της κλινικής μελέτης και την ασφάλεια που παρέχεται σε αυτόν, έλεγξε την καταλληλότητα του κύριου ερευνητή και των εγκαταστάσεων του κέντρου και επιθεωρήθηκε το Έντυπο Ενημερωμένης Συγκατάθεσης που θα υπογραφεί από τον ασθενή. Το Διοικητικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου ενδιαφέρεται περισσότερο για την κάλυψη των δαπανών για την οποία δεσμεύεται η χορηγός εταιρία και τη δυνατότητα του ερευνητικού κέντρου να καλύψει τις ανάγκες του ερευνητικού πρωτοκόλλου (εξοπλισμός, ανθρώπινοι και υλικοί πόροι).

Η Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου αφού εξέτασαν τα παραπάνω ενέκριναν τη διενέργεια της κλινικής δοκιμής στο ερευνητικό κέντρο.

Στη συνέχεια, αφού εγκρίθηκε το ερευνητικό πρωτόκολλο από την Επιστημονική Επιτροπή και το Διοικητικό Συμβούλιο του νοσοκομείου ένας αντίστοιχος φάκελος κατατέθηκε στον Ε.Ο.Φ. Τα ερευνητικά πρωτοκόλλα απαιτείται σύμφωνα με την ελληνική νομοθεσία να λαμβάνουν έγκριση από τον ΕΟΦ πριν ξεκινήσει η διενέργεια της δοκιμής. Οι επιτροπές που ΕΟΦ αξιολογούν την ορθότητα και χρησιμότητα του πρωτοκόλλου, την ασφαλιστική κάλυψη που παρέχει η χορηγός εταιρία στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μέρος στην δοκιμή, το Έντυπο Ενημερωμένης συγκατάθεσης του ασθενούς και όλες τις πληροφορίες που υπάρχουν μέχρι τη στιγμή της διεξαγωγής της μελέτης σχετικά με το ερευνητικό προϊόν.

Έπειτα από τις παραπάνω εγκρίσεις, οι οποίες ολοκληρώθηκαν περίπου σε 3 μήνες στην Ελλάδα, τα πέντε ερευνητικά κέντρα ήταν έτοιμα για την εισαγωγή ασθενών στην κλινική μελέτη. Οι φάκελοι της μελέτης που κατατέθηκαν στις Επιτροπές ετοιμάστηκαν σε 5 ημέρες, ενώ σημειώθηκε μεγάλη καθυστέρηση στην έγκριση της μελέτης από την Επιστημονική Επιτροπή δύο κέντρων.

7.8 Συνάντηση ερευνητών

Μετά την κατάθεση των φακέλων στις Επιτροπές για έγκριση της διεξαγωγής της μελέτης στα ερευνητικά κέντρα, ο χορηγός διοργάνωσε μία συνάντηση ερευνητών από όλο τον κόσμο στο κεντρικό παράρτημα της εταιρίας στην Αμερική.

Σε αυτή την συνάντηση έλαβαν μέρος οι ερευνητές από όλο τον κόσμο, προκειμένου να ενημερωθούν για το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης ΧΨΧΖ1234. Η συνάντηση διάρκεσε δύο ημέρες, ενώ για την προετοιμασία της χρειάστηκε 1 μήνας.

Την πρώτη ημέρα παρουσιάστηκε αναλυτικά το πρωτόκολλο, καθώς και στοιχεία έρευνας των προηγούμενων μελετών για το φάρμακο Α. Στα πλαίσια της διοργάνωσης οι ερευνητές είχαν την ευκαιρία να συζητήσουν με τους σχεδιαστές του πρωτοκόλλου για πιθανές απορίες, ανησυχίες ή αμφιβολίες σχετικά με τα κριτήρια εισαγωγής, τους στόχους και το ερευνητικό σχέδιο της μελέτης.

Κατά τη διάρκεια της δεύτερης ημέρας οι ερευνητές εκπαιδεύθηκαν στις βασικές αρχές των GCP και στον τρόπο συμπλήρωσης των CRF. Στο τέλος της δεύτερης ημέρας συζητήθηκαν πιθανοί τρόποι γρήγορης και αποτελεσματικής προσέλευσης ασθενών. Συγκεκριμένα έγιναν οι παρακάτω προτάσεις:

- Η αμοιβή του ερευνητή θα είναι ανάλογη με τον αριθμό των ασθενών που θα εισαχθούν από το κέντρο του στη μελέτη.
- Οι ερευνητές καλούνται να εντοπίσουν ασθενείς που είναι δυνατό να συμμετέχουν στη μελέτη κατά τη διάρκεια των διαδικασιών έγκρισης από τις Επιτροπές, έτσι ώστε αφού εγκριθεί το ερευνητικό πρωτόκολλο να μην καθυστερήσει η προσέλευση των ασθενών.

7.9 Η προσέλευση των ασθενών

7.9.1. Η εισαγωγή των ασθενών στη μελέτη ΧΨΖ1234

Στην Ελλάδα εισήχθησαν 38 ασθενείς, ενώ ο αρχικός στόχος ήταν να συμμετέχουν 50. Οι ασθενείς που πέρασαν από τη διαδικασία του screening ήταν 51 και τελικά έλαβαν θεραπεία οι 38. Η όλη διαδικασία της εισαγωγής ασθενών διάρκεσε 6 μήνες (η διάρκειά του από το σχεδιασμό είχε καθοριστεί να είναι 5 μήνες), εξαιτίας χαμηλού ρυθμού εισαγωγής ασθενών στη μελέτη. Ένα ελληνικό κέντρο εισήγαγε 10 ασθενείς (που ήταν και ο στόχος του) σε διάστημα 2 μηνών και συμπεριλήφθηκε μέσα στα 20 πρώτα σε όλο τον κόσμο που πήραν διάκριση.

7.9.2. Η συγκατάθεση του ασθενούς

Ο ασθενής, ο οποίος πληροί τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, καλείται από τον ερευνητή στο κέντρο, προκειμένου να αποφασίσει αν επιθυμεί να λάβει μέρος στο ερευνητικό πρωτόκολλο ή όχι. Στον υποψήφιο συμμετέχοντα δίνονται από τον ερευνητή αναλυτικές πληροφορίες για τη φύση της μελέτης, τη διαδικασία τυχαιοποίησης, τα πιθανά οφέλη που θα αποκομίσουν από τη λήψη του ερευνητικού φαρμάκου, τις ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι δυνατό να παρουσιαστούν και τις εναλλακτικές θεραπείες που μπορεί να λάβει ο ασθενής σε περίπτωση που αποφασίσει να μην συμμετέχει στην κλινική δοκιμή. Ο ασθενής από την πλευρά του έχει το δικαίωμα να υποβάλει στον θεράποντα γιατρό οποιεσδήποτε ερωτήσεις έχει σχετικά με το ερευνητικό πρωτόκολλο και να ζητήσει πιθανές περαιτέρω διευκρινίσεις για την συμμετοχή του. Επίσης, καθίσταται σαφές στον ασθενή το δικαίωμά του να αποχωρήσει από το ερευνητικό πρόγραμμα οποιαδήποτε στιγμή το αποφασίσει. Τέλος, ενημερώνεται για το γεγονός ότι τα στοιχεία του αποτελούν εμπιστευτικά έγγραφα, στα οποία έχει πρόσβαση μόνο ο ερευνητής και το προσωπικό της μελέτης.

Έπειτα από τις εξηγήσεις που δίνονται από τον ερευνητή, ο ασθενής έχει όσο χρόνο χρειάζεται για να αποφασίσει αν επιθυμεί να συμμετέχει στη μελέτη. Η απόφασή του θα πρέπει να ληφθεί με βάση τις πληροφορίες που του παρήχθησαν από το γιατρό. Στην περίπτωση που συμφωνήσει να συμμετέχει στην κλινική δοκιμή, ο ασθενής είναι υποχρεωμένος να επιβεβαιώσει την συγκατάθεσή του γραπτώς σε ένα έγγραφο που καλείται Έντυπο Ενημερωμένης Συγκατάθεσης (Informed Consent Form). Με το έντυπο αυτό ο ασθενής δηλώνει πως έχει ενημερωθεί για την κλινική μελέτη και πως επιθυμεί να συμμετέχει σε αυτή. Αξίζει να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τις διατάξεις του ICH, στις περιπτώσεις ασθενών που πάσχουν από πολύ σοβαρή νόσο, που είναι ανάπηροι και στα παιδιά, το Έντυπο Ενημερωμένης Συγκατάθεσης θα πρέπει να υπογράφεται από τον κηδεμόνα ή το νόμιμο εκπρόσωπο αυτών των ασθενών.

7.9.3. Η στάση των ασθενών απέναντι στις κλινικές μελέτες

Στο σημείο αυτό είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον να παρατεθούν οι αιτίες θετικής και αρνητικής στάσης των ασθενών απέναντι στις κλινικές μελέτες.

❖ Θετική στάση

Από σχετικές έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί στο χώρο των κλινικών μελετών, οι ασθενείς σε ποσοστό που πλησιάζει το 70%-80% παρουσιάζουν θετική στάση απέναντι στα ερευνητικά προγράμματα [5], [6].

Μεταξύ των αιτιών για τις οποίους ο ασθενής επιθυμεί να συμμετέχει σε ένα μία κλινική μελέτη έχουν αναφερθεί και οι παρακάτω:

- Μεγαλύτερη πληροφόρηση σχετικά με την ασθένειά τους και καλύτερη παρακολούθηση από τους θεράποντες ιατρούς και το νοσοκομείο [7], [8]. Η άποψή τους αυτή φαίνεται να είναι γεγονός σε αρκετές περιπτώσεις, αφού οι ασθενείς των κλινικών μελετών ενημερώνονται περισσότερο για τις εναλλακτικές θεραπείες και τους δίνεται το δικαίωμα να υποβάλουν ερωτήσεις και να απαιτήσουν λεπτομερείς εξηγήσεις [9].
- Απόκτηση γνώσης των ερευνητών για το νέο φάρμακο με αποτέλεσμα τη σταδιακή βελτίωση των θεραπευτικών σχημάτων [7], [8]
- Επιθυμία λήψης του νέου φαρμάκου [10]
- Απόκτηση καλής σχέσης με το προσωπικό της μελέτης [10]
- Προηγούμενη θετική εμπειρία από τη συμμετοχή τους σε άλλα ερευνητικά προγράμματα [6], [10]
- Συμμόρφωση στην επιθυμία του γιατρού, για την εισαγωγή τους στη μελέτη [10]
- Ικανοποιητική αμοιβή για τη συμμετοχή τους στις κλινικές μελέτες. Για αρκετούς συμμετέχοντες και ιδιαίτερα υγιείς που λαμβάνουν μέρος σε Φάσης I ερευνητικά πρωτόκολλα, η ανταμοιβή αποτελεί ένα σημαντικό κίνητρο για να λάβουν μέρος σε κλινική δοκιμή [11].

❖ Αρνητική στάση

Οι κυριότερες αιτίες για τις οποίες οι ασθενείς εκφράζουν δισταγμό και υιοθετούν αρνητική στάση είναι η αβεβαιότητά τους για τα παρακάτω:

- Αν αντιμετωπίζονται περισσότερο σαν ασθενείς ή σαν πειραματόζωα [12]
- Αν παρακολουθούνται από τον γιατρό ικανοποιητικά και αν λαμβάνουν σωστή θεραπεία [12]
- Αν με το ερευνητικό φάρμακο εμφανίζονται περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τη θεραπεία που θα μπορούσαν ακολουθήσουν στην περίπτωση που δεν συμμετείχαν σε κλινική δοκιμή [12]

7.10 Η επιτήρηση της μελέτης

Πριν την έναρξη της μελέτης προηγήθηκε εκπαίδευση του Επιτηρητή στη νόσο που μελετάται, στο πρωτόκολλο ΧΨΖ1234 και στα SOP της εταιρίας.

Κατά τη διάρκεια της κλινικής μελέτης ορίστηκε ότι ο Επιτηρητής θα πρέπει να επισκέπτεται το ερευνητικό κέντρο κάθε 4 – 8 εβδομάδες, προκειμένου να ελέγξει την πρόοδο της κλινικής δοκιμής. Σε κάθε επίσκεψη επιτήρησης ελέγχονται τα παρακάτω:

- Ο ρυθμός εισαγωγής ασθενών στη μελέτη
- Η καταλληλότητα του ερευνητικού προσωπικού
- Η τήρηση των δικαιωμάτων των ασθενών
- Η σωστή και ακριβής συμπλήρωση των CRF
- Η ύπαρξη και τήρηση φακέλου του ασθενούς με όλα τα στοιχεία του και με την πρόοδο της νόσου, όπως περιγράφεται στα CRF (Source Data Verification)
- Η φύλαξη του ερευνητικού φαρμάκου σε κατάλληλες συνθήκες θερμοκρασίας και η σωστή διαχείρισή του από το ερευνητικό προσωπικό

Μετά την επίσκεψη ο Επιτηρητής περιγράφει τις παρατηρήσεις του σε μια αναλυτική αναφορά και να προτείνει λύσεις για τα πιθανά προβλήματα που αντιμετωπίζει το ερευνητικό κέντρο.

7.11 Ο τερματισμός της μελέτης

Όταν το ερευνητικό κέντρο ολοκληρώσει τη μελέτη, όπως έχει οριστεί από το πρωτόκολλο, όλα τα υλικά της μελέτης που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί, καθώς και το ερευνητικό φάρμακο συλλέχθηκαν από τον επιτηρητή και επιστράφηκαν στη χορηγό εταιρία.

Ο ερευνητής έχει καθήκον να διατηρήσει στο ερευνητικό κέντρο τα CRF, τους φακέλους των ασθενών, καθώς και τα ονόματα όσων συμμετείχαν στην κλινική μελέτη.

7.12. Εισαγωγή στοιχείων και στατιστική ανάλυση

Μετά τον τερματισμό της μελέτης ακολουθεί η εισαγωγή των δεδομένων και η στατιστική ανάλυση.

Ο ρόλος του στατιστικολόγου σε αυτό το στάδιο είναι καθοριστικός, αφού είναι εκείνος που επιβλέπει την όλη διαδικασία.

Το στάδιο αυτό διάρκεσε 3 μήνες, εκ των οποίων οι 2 χρειάστηκαν για την εισαγωγή των δεδομένων, που είναι μια δύσκολη και επίπονη εργασία, ενώ ένας μήνας ήταν αρκετός για την στατιστική ανάλυση και την προετοιμασία των αποτελεσμάτων.

Ο αριθμός των queries ήταν ιδιαίτερα χαμηλός, ενώ η αποστολή των CRF ολοκληρώθηκε κατά μέσο όρο και στα πέντε κέντρα σε διάστημα 10 ημερών.

7.13 Δημοσίευση αποτελεσμάτων

7.13.1. Η τελική αναφορά

Η τελική αναφορά των αποτελεσμάτων της κλινικής μελέτης πραγματοποιήθηκε από τη συγκέντρωση των στοιχείων του πρωτοκόλλου, των CRF και των στατιστικών αποτελεσμάτων. Μέσω της τελικής αναφοράς περιγράφηκαν οι μέθοδοι και τα αποτελέσματα της μελέτης και συνάχθηκαν συμπεράσματα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης κοινοποιήθηκαν στις Αρμόδιες Αρχές.

Στη συνέχεια έγινε η ανακοίνωση της κλινικής μελέτης και η παρουσίαση του σχεδιασμού και των αποτελεσμάτων σε 2 διεθνή συνέδρια που διοργανώνονται κάθε χρόνο και στα πλαίσια των οποίων παρουσιάζονται θέματα σχετικά με τη νόσο που μελετήθηκε στο πρωτόκολλο ΧΨΖ1234 για την ενημέρωση της ιατρικής κοινότητας. Για την παρουσίαση των αποτελεσμάτων υπεύθυνοι ήταν 5 Key Opinion Leaders από το διεθνή χώρο. Ακολούθησε δημοσίευση σε 2 περιοδικά του χώρου παγκόσμιας κυκλοφορίας και φήμης.

Η υλοποίηση της μελέτης ολοκληρώθηκε σε 25 μήνες πριν τον τερματισμό άλλων ανταγωνιστικών κλινικών μελετών.

7.13.2 Σύγκρουση ενδιαφερόντων

Αξίζει στο σημείο αυτό να γίνει μια αναφορά σε ένα πολύ κοινό πρόβλημα που παρουσιάζεται τα τελευταία χρόνια στους κόλπους της φαρμακευτικής Ε&Α.

Συχνά, αναφέρονται σε δημοσιεύσεις συγκρούσεις “ενδιαφερόντων” μεταξύ των φαρμακευτικών βιομηχανιών και των ακαδημαϊκών ερευνητών [13]. Η βασική αιτία των διενέξεων είναι ότι μερικές κλινικές μελέτες έχουν ως κύριο στόχο την ικανοποίηση των φιλοδοξιών των τμημάτων του marketing και των πωλήσεων και αγνοούν τα ερευνητικά ερωτήματα που θα πρέπει να απαντηθούν από την διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής. Ο κίνδυνος για την απομάκρυνση των μελετών από τον πρωταρχικό τους στόχο που είναι η έρευνα και την χρήση τους ως εργαλεία του marketing, αυξάνεται σημαντικά όταν οι φαρμακευτικές εταιρίες έχοντας ως κύριο άξονά τους τις πωλήσεις και το κέρδος, στρέφονται προς την ανάπτυξη φαρμάκων που έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης και δεν ενδιαφέρονται για την έρευνα των θεραπευτικών κατηγοριών σε όλο τους το φάσμα.

7.13.3 Συνολική αποτίμηση

- Το φάρμακο Α κυκλοφόρησε στη φαρμακευτική αγορά σε 2 μήνες μετά τον τερματισμό της μελέτης ΧΨΖ1234.

- Κατά τη διάρκεια της μελέτης πραγματοποιήθηκε μια αξιολόγηση από την μητρική εταιρία στο ερευνητικό κέντρο, που επέτυχε το στόχο του ως προς τον αριθμό των ασθενών που έπρεπε να εισάγει. Από τα αποτελέσματα της αξιολόγησης φάνηκε ότι η μελέτη διεξάγεται σύμφωνα με τα GCP και τα SOP της εταιρίας και τηρούνται τα δικαιώματα των ασθενών σύμφωνα με τους παραπάνω κανονισμούς.
- Το κόστος για την ολοκλήρωση της μελέτης δεν ξεπέρασε το προκαθορισμένο από το σχεδιασμό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. DR Hutchinson, How drugs are developed, Brookwood Medical Publications, 1993
2. Ann Raven, Consider it pure joy, 3rd Edition
3. M. D. Mattera, On Trials, Medical Economics, July 2002
4. Janos Demeter, Selecting sites and investigators, Applied Clinical Trials, 2002
5. L. J. Fallowfield, V. Jenkins, Attitudes of Patients to Randomised Clinical Trials of Cancer Therapy, European Journal of Cancer, 1998
6. E. Klein, D. Malel, I. Zilberman, RH Lenox, Subjective experience and attitudes towards participation in clinical trials among patients with anxiety disorders, Isr J Psychiatry Relat Sci, 1997
7. Cassileth B.R., Lusk E.J., Attitudes toward clinical trials among patients and public, JAMA, 1982
8. L. Terenius, Patients' satisfaction in clinical trials, Journal of Internal Medicine, 2000
9. Sharma RA, Symonds RP, Involving patients in treatment decisions: can we learn from clinical trials?, Clin Oncol, 2001
10. S. Madsen, S. Holm, P. Riis, Ethical aspects of clinical trials: attitudes of the public and out-patients, Journal of Internal Medicine, 1999
11. Cunny KA, Miller HW, Participating in clinical drug studies: motivations and barriers, Clin Ther, 1994
12. Health Care Strategic Management, May 2002
13. D. Healy, When interests conflict, Pharmaceutical Executive, August 2001

Κεφάλαιο 8

8. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ (ASSESSMENT)

8.1. Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο της αξιολόγησης θα εκτιμηθούν τα αποτελέσματα όπως περιγράφηκαν στο κεφάλαιο της υλοποίησης και θα συγκριθούν με τους αρχικούς στόχους, οι οποίοι παρουσιάστηκαν στο κεφάλαιο της προσέγγισης.

Πιο συγκεκριμένα, η αξιολόγηση θα αφορά τόσο στις διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν από τα κεντρικά της φαρμακευτικής εταιρίας (σχεδιασμός κλινικής μελέτης, σχεδιασμός πρωτοκόλλου και CRF, προετοιμασία των υλικών της μελέτης, εισαγωγή στοιχείων και στατιστική επεξεργασία και ανακοίνωση και δημοσίευση της μελέτης), όσο και τις διαδικασίες που ολοκληρώθηκαν στα ελληνικά κέντρα με την ευθύνη του τοπικού τμήματος κλινικών μελετών (επιλογή ερευνητικών κέντρων, εγκρίσεις από τις επιτροπές, προσέλκυση ασθενών, επιτήρηση και τερματισμός της κλινικής μελέτης).

8.2. Αξιολόγηση σχεδιασμού της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234

8.2.1. Σχέδιο Δράσης

Στο παράρτημα Θ παρουσιάζεται το προγραμματισμένο και το πραγματικό σχέδιο δράσης που έλαβαν χώρα κατά τη διάρκεια υλοποίησης της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1238. Από τη σύγκριση προκύπτει ότι υπάρχουν δραστηριότητες οι οποίες υλοποιήθηκαν σε περισσότερο χρόνο σε σχέση με τον προγραμματισμένο χρόνο ολοκλήρωσής τους.

Συγκεκριμένα:

- Η δραστηριότητα «Επιλογή Κέντρων» άρχισε όπως είχε προγραμματιστεί αλλά τελείωσε 1 μήνα νωρίτερα.
- Η δραστηριότητα «Εγκρίσεις επιτροπών» άρχισε 1 μήνα νωρίτερα και τελείωσε όπως αρχικά είχε προγραμματιστεί και
- Η δραστηριότητα «Εισαγωγή Ασθενών» άρχισε σύμφωνα με το χρονοπρόγραμμα αλλά τελείωσε ένα μήνα αργότερα.

8.2.2. Θετικά σημεία

- Ο φάκελος με τα στοιχεία της μελέτης κατατέθηκαν στην Αρμόδια Αρχή για έγκριση σε λιγότερο από 2 χρόνια από την έναρξη της μελέτης ΧΨΖ1234
- Η κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 από την αρχή καθορίστηκε ως η μελέτη με τη μεγαλύτερη σημασία για την φαρμακευτική εταιρία σε σχέση με τους στρατηγικούς της στόχους και η E&A εργάστηκε και υλοποίησε την κλινική μελέτη σύμφωνα με τις προτεραιότητες της επιχείρησης.
- Το κόστος που αρχικά είχε προϋπολογιστεί δεν ξεπεράστηκε.
- Τα στοιχεία του φαρμάκου που κατατέθηκαν ως αποτέλεσμα όλων των κλινικών μελετών στις Αρμόδιες Αρχές, προκειμένου να εγκριθεί η κυκλοφορία του στη φαρμακευτική αγορά, κρίθηκαν επαρκή και το φάρμακο εγκρίθηκε.
- Η ομάδα που συμμετείχε στο σχεδιασμό πρόβλεψε το πρόβλημα χαμηλού ρυθμού εισαγωγής ασθενών στη μελέτη και πρότεινε λύσεις.

8.2.3. Σημεία προς βελτίωση

- Παρά το γεγονός ότι το πρόβλημα χαμηλού ρυθμού προσέλευσης ασθενών από την ομάδα σχεδιασμού, οι λύσεις που προτάθηκαν δεν ήταν ικανοποιητικές, δεδομένου ότι τελικά η περίοδος εισαγωγής των ασθενών παρατάθηκε, δηλαδή οι εναλλακτικές που αποφασίστηκαν κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού δεν αποτέλεσαν λύση στο πρόβλημα.
- Η ομάδα σχεδιασμού δεν μπόρεσε να προβλέψει τις καθυστερήσεις που προήλθαν από τις διαδικασίες εγκρίσεων των Επιτροπών και δεν έλαβε υπόψη τις ιδιαιτερότητες στον τομέα αυτό κάθε χώρας.

8.3. Αξιολόγηση σχεδιασμού πρωτοκόλλου

8.3.1. Θετικά σημεία

- Το πρωτόκολλο είναι κατανοητό στο ερευνητικό προσωπικό και στις Επιτροπές εγκρίσεων, δεδομένου ότι δεν υπήρξαν ενστάσεις και αιτήσεις για διευκρινίσεις ή αλλαγές / τροποποιήσεις του πρωτοκόλλου
- Στην κλινική μελέτη ΧΨΖ1234 σχεδιάστηκε να συμμετέχει μεγάλος αριθμός ασθενών από πολλά ερευνητικά κέντρα σε όλο τον κόσμο και η διάρκειά της να είναι ικανοποιητική για να εξαχθούν έγκυρα και στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από την έγκριση που δόθηκε για την κυκλοφορία του φαρμάκου στην φαρμακευτική αγορά από τις Αρμόδιες Αρχές δίχως καθυστέρηση, αφού τα στοιχεία που προέκυψαν από όλες τις Φάσεις Έρευνας του φαρμάκου ήταν ικανοποιητικά.

8.3.2. Σημεία προς βελτίωση

- Στο πρωτόκολλο χρειάστηκε να γίνουν 4 τροποποιήσεις, γεγονός που αποδεικνύει ότι κάποιο ή κάποια από τα τρία στάδια σχεδιασμού του πρωτοκόλλου δεν ολοκληρώθηκε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο.
- Επιπλέον οι δύο τροποποιήσεις έγιναν εξαιτίας του χαμηλού ρυθμού προσέλκυσης των ασθενών. Εξαιτίας του ελλιπούς σχεδιασμού ως προς τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ασθενών από την κλινική μελέτη καθυστέρησε η ολοκλήρωση εισαγωγής του - από τον σχεδιασμό- προκαθορισμένου αριθμού ασθενών.

8.4. Αξιολόγηση σχεδιασμού CRF

8.4.1. Θετικά σημεία

- Μαζί με τα CRF δόθηκαν σε κάθε ερευνητικό κέντρο και επιπλέον λεπτομερείς γραπτές οδηγίες τη συμπλήρωσής τους.
- Ο αριθμός των queries που προέκυψαν έπειτα από την πρώτη εισαγωγή των στοιχείων των CRF στη βάση δεδομένων ήταν πολύ μικρός, γεγονός που αποτελεί ένδειξη για τον καλό σχεδιασμό των CRF.
- Τα CRF σχεδιάστηκαν με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι σαφής ο διαχωρισμός των επιμέρους επισκέψεων των ασθενών. Αυτό διευκόλυνε την εργασία του ερευνητικού προσωπικού.

8.4.2. Σημεία προς βελτίωση

Στο σχεδιασμό των CRF δεν ανιχνεύτηκαν σημεία προς βελτίωση

8.5. Αξιολόγηση επιλογής κέντρων

8.5.1. Θετικά σημεία

- Στο στάδιο της αξιολόγησης των ερευνητικών κέντρων πραγματοποιήθηκε από το χορηγό επίσκεψη στους χώρους διεξαγωγής της μελέτης, προκειμένου να αξιολογηθεί η επάρκεια των εγκαταστάσεων και των χώρων του κέντρου.
- Κατά την επίσκεψη αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε εκτενής συζήτηση του πρωτοκόλλου με ιδιαίτερη έμφαση στα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού των ασθενών από τη μελέτη, με στόχο να γίνει μια πρώτη εκτίμηση της δυνατότητας εισαγωγής του κατάλληλου αριθμού ασθενών από το συγκεκριμένο κέντρο.
- Οι ερευνητές πριν την έναρξη της κλινικής μελέτης είχαν την ευκαιρία να ενημερωθούν με μεγαλύτερη λεπτομέρεια για το πρωτόκολλο και τις διαδικασίες διενέργειάς της στα πλαίσια της Συνάντησης των Ερευνητών που διοργανώθηκε από τη χορηγό εταιρία.

8.5.2. Σημεία προς βελτίωση

- Ο χορηγός δεν διέθετε επαρκείς πληροφορίες για τους ερευνητές κατά τη φάση της αρχικής επιλογής των κέντρων. Έτσι, για τα ερευνητικά κέντρα με τα οποία δεν είχε συνεργαστεί στο παρελθόν, το τμήμα Κλινικών Μελετών στηρίχτηκε περισσότερο στην καθοδήγηση του τμήματος του Μάρκετινγκ και των Πωλήσεων.
- Κατά τη φάση της αξιολόγησης δεν εκτιμήθηκαν οι χρόνοι που απαιτούνται για την έγκριση της μελέτης από τις Επιτροπές του ερευνητικού κέντρου.

8.6. Αξιολόγηση υλικών της μελέτης

8.6.1. Θετικά σημεία

- Τόσο τα CRF όσο και το ερευνητικό φάρμακο έφτασαν στο ερευνητικό κέντρο την κατάλληλη στιγμή, λίγο πριν την εισαγωγή του πρώτου ασθενούς.
- Η ποσότητα των υλικών ήταν ικανοποιητική.

8.6.2. Σημεία προς βελτίωση

- Αρκετοί ερευνητές εξέφρασαν την επιθυμία για εύκολη πρόσβαση στα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού του πρωτοκόλλου και στις καθημερινές διαδικασίες που ακολουθούνται κατά τη διεξαγωγή της μελέτης, δίχως να χρειαστεί να ανατρέξουν στο πρωτόκολλο. Ο χορηγός δεν προέβλεψε την ανάγκη αυτή που προέκυψε.

8.7. Αξιολόγηση εγκρίσεων από τις Επιτροπές

8.7.1. Θετικά σημεία

- Η προετοιμασία των φακέλων για την κατάθεσή τους στις Επιτροπές ολοκληρώθηκε σε μικρό χρονικό διάστημα και οι φάκελοι ήταν πλήρεις ως προς τις απαιτήσεις των Επιτροπών.

8.7.2. Σημεία προς βελτίωση

- Σε μερικά κέντρα παρατηρήθηκε μεγάλη καθυστέρηση των εγκρίσεων από τις Επιτροπές, γεγονός που οδήγησε σε καθυστέρηση έναρξης της μελέτης και της εισαγωγής ασθενών.

8.8. Αξιολόγηση προσέλευσης ασθενών

8.8.1. Θετικά σημεία

- Ένα ελληνικό κέντρο έφτασε το στόχο του, ως προς τον αριθμό των ασθενών που έπρεπε να εισάγει στη μελέτη, σε μικρό χρονικό διάστημα και διακρίθηκε για την επίδοσή του μαζί με άλλα 19 κέντρα σε όλο τον κόσμο.
- Το ποσοστό των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν θεραπεία ως προς τους ασθενείς που πέρασαν το στάδιο προεπιλογής (screening) αλλά τελικά αποκλείστηκαν ήταν σχετικά χαμηλό 74,5%, δηλαδή μικρός αριθμός ασθενών που πέρασαν τη διαδικασία προεπιλογής αποκλείστηκαν από τη μελέτη.
- Ένας μόνο ασθενής που πληρούσε τα κριτήρια δεν δέχτηκε να υπογράψει το Έντυπο Συγκατάθεσης και να συναινέσει για τη συμμετοχή του στη μελέτη. Το γεγονός αυτό αποτελεί ένδειξη για την επαρκή πληροφόρηση των ασθενών που παρέχεται από τους ερευνητές.

8.8.2. Σημεία προς βελτίωση

- Ένα μόνο ελληνικό κέντρο έφτασε το στόχο του ως προς τον αριθμό των ασθενών που έπρεπε να εισάγει στη μελέτη.
- Όσον αφορά στα ελληνικά κέντρα το ποσοστό του στόχου των ασθενών ως προς τον πραγματικό αριθμό των ασθενών που εισήχθησαν στην μελέτη ήταν χαμηλό, 76%.
- Η ολοκλήρωση της εισαγωγής των ασθενών παγκοσμίως καθυστέρησε σημαντικά και δεν τηρήθηκαν τα χρονοδιαγράμματα που είχαν καθοριστεί από τη φάση του σχεδιασμού.

8.9. Αξιολόγηση της Επιτήρησης

8.9.1. Θετικά σημεία

- Της έναρξης της μελέτης προηγήθηκε εκπαίδευση των Επιτηρητών στο πρωτόκολλο και στα SOP της εταιρίας.
- Η επιτήρηση της μελέτης πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το προκαθορισμένο Σχέδιο Επιτήρησης.
- Ο μικρός αριθμός των queries αποτελεί ένδειξη για την ποιοτική και επαρκή επιτήρηση της μελέτης.

8.9.2. Σημεία προς βελτίωση

- Ένα από τα βασικά προσόντα που θα πρέπει να διαθέτει ο Επιτηρητής είναι οι επικοινωνιακές ικανότητες. Η χορηγός εταιρία δεν προσέφερε δυνατότητα ανάπτυξης των συγκεκριμένων ικανοτήτων.
- Οι Επιτηρητές των κλινικών μελετών δεν συμμετείχαν σε προγράμματα ενημέρωσης για την καινούργια ευρωπαϊκή οδηγία των κλινικών μελετών.

8.10. Αξιολόγηση των διαδικασιών του τερματισμού της μελέτη

8.10.1. Θετικά σημεία

- Οι ερευνητές στα πλαίσια της Συνάντησης των Ερευνητών ενημερώθηκαν για τα GCP και συνεπώς και για τις διαδικασίες που θα πρέπει να ακολουθούνται στη φάση του τερματισμού μιας κλινικής μελέτης καθώς επίσης και για τις υποχρεώσεις τους στο στάδιο αυτό.
- Η μελέτη ολοκληρώθηκε σε 52 εβδομάδες, όπως ακριβώς είχε προγραμματιστεί.

8.10.2. Σημεία προς βελτίωση

- Οι ασθενείς αναγκάστηκαν να ακολουθήσουν μια άλλη θεραπεία μετά τον τερματισμό της μελέτης, αφού το φάρμακο κυκλοφόρησε στη φαρμακευτική αγορά 2 μήνες μετά το τέλος της κλινικής δοκιμής ΧΨΖ1234.

8.11. Αξιολόγηση της διαδικασίας εισαγωγής στοιχείων και στατιστικής επεξεργασίας

8.11.1. Θετικά σημεία

- Η αποστολή των CRF ολοκληρώθηκε σε μικρό χρονικό διάστημα και δεν καθυστέρησε η εισαγωγή και επεξεργασία των στατιστικών στοιχείων.
- Ο αριθμός των queries ήταν ιδιαίτερα χαμηλός, γεγονός που διευκόλυνε την διαδικασία της επεξεργασίας των δεδομένων.

8.11.2. Σημεία προς βελτίωση

- Στο στάδιο της διαδικασίας εισαγωγής και στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234 δεν ανιχνεύτηκαν σημεία προς βελτίωση.

8.12. Αξιολόγηση της ανακοίνωσης και δημοσίευσης της κλινικής μελέτης

8.12.1. Θετικά στοιχεία

- Η ανακοίνωση της μελέτης πραγματοποιήθηκε σε 2 διεθνή συνέδρια που πραγματοποιούνται κάθε χρόνο και το γνωστικό αντικείμενο των ανακοινώσεων και διαλέξεων κινείται στον ευρύτερο χώρο της νόσου που μελετήθηκε στην ΧΨΖ1234.
- Την ανακοίνωση τη μελέτης ανέλαβαν 5 Key Opinion Leaders του χώρου.

- Επιτεύχθηκε δημοσίευση σε 2 διεθνούς φήμης περιοδικά που ανήκουν στην ιατρική ειδικότητα που μελετήθηκε.
- Η δημοσίευση πραγματοποιήθηκε πριν από οποιαδήποτε άλλη ανταγωνιστικού υπό έρευνα φαρμάκου.

8.12.2. Σημεία προς βελτίωση

Τα αποτελέσματα της μελέτης δεν δημοσιεύτηκαν σε περιοδικά άλλων ειδικοτήτων, έτσι ώστε να ενημερωθεί το μεγαλύτερο μέρος της ιατρικής κοινότητας.

Κεφάλαιο 9

9. ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - ΣΧΕΔΙΟ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ (REVIEW)

9.1. Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν οι μέθοδοι βελτίωσης των "σημείων προς βελτίωση" που ανιχνεύτηκαν στο στάδιο της αξιολόγησης της κλινικής μελέτης σε καθένα από τα στάδια υλοποίησής της.

Σε αρκετά σημεία θα γίνει αναφορά των συνήθων αιτιών που προκάλεσαν τα προβλήματα και στη συνέχεια θα αναζητηθεί η λύση τους. Τέλος, θα επιχειρηθεί η διεξαγωγή συμπερασμάτων.

9.2. Ανασκόπηση των διαδικασιών της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234

Το σημαντικότερο πρόβλημα που προέκυψε κατά το στάδιο του σχεδιασμού ήταν η απουσία πρόβλεψης των καθυστερήσεων των εγκρίσεων από τις Επιστημονικές Επιτροπές. Η κυριότερη αιτία γι αυτό ήταν η έλλειψη γνώσεων των επιμέρους διαδικασιών εγκρίσεων που ακολουθούνται σε κάθε χώρα διεξαγωγής της πολυκεντρικής μελέτης. Έτσι, ο σχεδιασμός ολοκληρώθηκε με βάση τα δεδομένα των αμερικανικών κρατών -μητρική εταιρία- και δε δόθηκε έμφαση στις ιδιαιτερότητες των υπολοίπων συμμετεχόντων στην κλινική έρευνα.

Ο σχεδιασμός του πρωτοκόλλου πραγματοποιήθηκε σε τρία στάδια. Το στάδιο στο οποίο ευθύνεται, κυρίως, η ανάγκη για τις τροποποιήσεις είναι το τελευταίο κατά το οποίο πραγματοποιήθηκε η συνάντηση των ερευνητών με του σχεδιαστές του πρωτοκόλλου και η συζήτηση της ορθότητάς του και της δυνατότητας εισαγωγής του αναγκαίου αριθμού ασθενών σύμφωνα με τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού. Δεν είναι, εξάλλου τυχαίο το γεγονός ότι ο χαμηλός ρυθμός προσέλκυσης ασθενών επέβαλε τις δύο από τις τέσσερις τροποποιήσεις, οι οποίες κόστισαν για το χορηγό χρήματα και χρόνο.

Κατά την επιλογή των ερευνητικών κέντρων δεν λήφθηκε υπόψη ο χρόνος που απαιτείται από τις Επιτροπές του κάθε νοσοκομείου για την έγκριση διεξαγωγής της μελέτης.

Έτσι, παρατηρήθηκαν συγκεκριμένα κέντρα που λόγω καθυστέρησης της έγκρισης από την Επιστημονική Επιτροπή, εισήγαγαν στη μελέτη τους ασθενείς αργότερα σε σχέση με τα υπόλοιπα κέντρα παγκοσμίως. Η συνεργασία με ερευνητές, εξάλλου, που δεν είχαν παλαιότερα συμμετέχει σε άλλες μελέτες της εταιρίας, εμπειρείχε κίνδυνο ως προς την απόδοση του κέντρου.

Η εισαγωγή των ασθενών στα ελληνικά κέντρα έγινε με σχετικά αργό ρυθμό και δεν επιτεύχθηκε ο αριθμός - στόχος που είχε τεθεί αρχικά. Το γεγονός μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες, όπως είναι οι ανταγωνιστικές μελέτες, η αδυναμία από την πλευρά του χορηγού να διατηρήσει αμείωτο το ενδιαφέρον των ερευνητών ή και η αντικειμενική δυσκολία εντοπισμού των κατάλληλων ασθενών.

Τέλος, η μελέτη ολοκληρώθηκε σε 52 εβδομάδες, όπως είχε προγραμματιστεί, ωστόσο μεσολάβησε ένα διάστημα 2 μηνών από τον τερματισμό της μέχρι την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να αναγκαστούν να λάβουν άλλη θεραπεία για την αντιμετώπιση της νόσου τους.

9.3. Προτάσεις βελτίωσης

- **Σχεδιασμός:**

Το τμήμα E&A της μητρικής εταιρίας, σε συνεργασία με τα τμήματα Κλινικών Μελετών των θυγατρικών εταιριών παγκοσμίως, θα δημιουργήσουν αρχεία καταγραφής των νομοθετικών διατάξεων καθώς και των διαδικασιών διεξαγωγής των κλινικών μελετών που εφαρμόζονται σε κάθε χώρα. Για την ενημέρωση των αρχείων αυτών θα οριστεί υπεύθυνος διαδικασιών σε κάθε κράτος.

- **Σχεδιασμός πρωτοκόλλου**

Στη φάση του σχεδιασμού του πρωτοκόλλου θα προστεθεί ένα τέταρτο στάδιο, το οποίο θα περιλαμβάνει τη συνάντηση μεγαλύτερου αριθμού ερευνητών από όλο τον κόσμο, οι οποίοι θα δώσουν πληροφορίες για τον πληθυσμό των ασθενών, επιδημιολογικά στοιχεία και μεθόδους αντιμετώπισης της νόσου στη χώρα τους. Με τον τρόπο αυτό περιορίζεται η πιθανότητα ανάγκης τροποποιήσεων κατά τη διάρκεια της μελέτης.

- **Επιλογή κέντρου**

Το τμήμα των Κλινικών Μελετών κάθε χώρας θα δημιουργήσει μια βάση δεδομένων, η οποία περιλαμβάνει τα στοιχεία των ερευνητών που στο παρελθόν έχουν λάβει μέρος σε κάποια κλινική μελέτη της χορηγού εταιρίας.

Συγκεκριμένα, περιέχει τα προσωπικά στοιχεία του ερευνητή (όνομα, τηλέφωνο, διεύθυνση), την ειδικότητά του, το νοσοκομείο ή το ίδρυμα με το οποίο συνεργάζεται, καθώς και μια αξιολόγηση της απόδοσης του κέντρου στις κλινικές μελέτες που συμμετείχε. Η απόδοση βασίζεται, κυρίως, σε πραγματικά και μετρήσιμα κριτήρια, προκειμένου η αξιολόγηση να είναι αντικειμενική και να μην υπόκειται στην υποκειμενική κρίση των εμπλεκόμενων σε αυτή ατόμων. Οι παράμετροι που λαμβάνονται υπόψη είναι ο αριθμός των ασθενών που εισήχθησαν στη μελέτη σε σχέση με τον αρχικό στόχο ασθενών του κέντρου, ο αριθμός των διορθώσεων (queries) που χρειάστηκε να γίνουν στις σελίδες παρακολούθησης των ασθενών (CRF) και στο μοναδικό υποκειμενικό κριτήριο που είναι η αξιολόγηση με κλίμακα 0-10 της συνεργασίας του ερευνητικού προσωπικού με το χορηγό και της συμμόρφωσης με τις απαιτήσεις του πρωτοκόλλου και των GCPs. Και οι τρεις παράμετροι έχουν την ίδια βαρύτητα και ο μέσος όρος καθορίζει την τελική αξιολόγηση του ερευνητή [Παράρτημα I].

Από τη βάση δεδομένων εντοπίζονται οι ερευνητές, οι οποίοι έχουν την ειδικότητα που σχετίζεται με τη νόσο που ερευνάται στο συγκεκριμένο πρωτόκολλο και από αυτούς εκείνοι με την καλύτερη αξιολόγηση. Για την τελική επιλογή λαμβάνεται υπόψη και ο χρόνος που απαιτείται για την έγκριση της κλινικής μελέτης από τις Επιτροπές του κάθε κέντρου [Παράρτημα I].

Η συγκέντρωση των δεδομένων και η αξιολόγηση είναι ευθύνη του επιτηρητή της κλινικής μελέτης. Για την εισαγωγή και τη δημιουργία της βάσης των δεδομένων, καθώς και τον εντοπισμός των ερευνητών, αρμόδιος είναι ο υπεύθυνος των πληροφοριακών συστημάτων.

▪ Υλικά μελέτης

Για τη διευκόλυνση των ερευνητών κατά την επιλογή των κατάλληλων ασθενών που μπορούν να συμμετέχουν στη μελέτη, ο χορηγός σχεδιάζει μια πλαστικοποιημένη κάρτα στην οποία αναγράφονται τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού του πρωτοκόλλου, καθώς και το χρονοδιάγραμμα των διαδικασιών της μελέτης (ποιες ενέργειες πραγματοποιούνται σε κάθε επίσκεψη)

▪ Προσέλκυση ασθενών

(a) Στατιστικά δεδομένα

Σύμφωνα με στατιστικά στοιχεία που προκύπτουν από το IMS Health, έως το 2000 διεξάχθηκαν περίπου 7.500 κλινικές μελέτες παγκοσμίως. Οι επιστήμονες, δε, εκτιμούν ότι μέχρι το 2003 ο αριθμός των ερευνητικών πρωτοκόλλων θα έχει ξεπεράσει τα 10.000 σε παγκόσμια κλίμακα. Το CetnerWatch αναφέρει ότι προκειμένου να κατατεθεί ο φάκελος ενός ερευνητικού φαρμάκου στο FDA για έγκριση, οι φαρμακευτικές εταιρίες θα πρέπει να διενεργούν κατά μέσο όρο 68 κλινικές μελέτες Φάσης I – III, για τις οποίες απαιτούνται περίπου 4.300 εθελοντές συμμετέχοντες. Με βάση τα

παραπάνω δεδομένα αύξησης του αριθμού των κλινικών δοκιμών ο αριθμός των ασθενών που απαιτείται να συμμετέχουν σε αυτές αναμένεται αν αυξάνεται ετησίως κατά 15% [1].

Υπολογίζεται ότι το 80% των κλινικών μελετών δεν ολοκληρώνονται εγκαίρως και το 20% καθυστερούν για 6 ή περισσότερους μήνες [2]. Αν ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι για κάθε ημέρα που καθυστερείται η διεξαγωγή της μελέτης το κόστος για τη χορηγό εταιρία είναι περίπου ένα εκατομμύριο δολάρια [3], καθίσταται απαραίτητη η προσπάθεια μείωσης του χρόνου εισαγωγής των ασθενών στο ερευνητικό πρωτόκολλο.

(b) Αιτίες χαμηλού ρυθμού προσέλκυσης ασθενών

Η κυριότερη αιτία του χαμηλού ρυθμού προσέλκυσης ασθενών είναι η ανακριβής εκτίμηση του ερευνητή για τον αριθμό ασθενών που πρόκειται να εισάγει στη μελέτη. Τις περισσότερες φορές οι ερευνητές δεν λαμβάνουν υπόψη τους τα κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού με αποτέλεσμα να υπολογίζουν πολύ μεγαλύτερο αριθμό ασθενών ικανών να εισαχθούν στην κλινική δοκιμή σε σχέση με τον πραγματικό.

Ταυτόχρονα, ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός των κλινικών μελετών που διεξάγονται, καθώς και το γεγονός ότι ο ανταγωνισμός μεταξύ των φαρμακευτικών εταιριών, οι οποίες επενδύουν στην έρευνα και την ανάπτυξη παρόμοιων φαρμακευτικών ουσιών δυσχεραίνει σε μεγάλο βαθμό την προσέλκυση ασθενών στη μελέτη.

(c) Μέθοδοι και προτάσεις για την αύξηση του ρυθμού προσέλκυσης ασθενών

Οι κυριότερες μέθοδοι αύξησης του αριθμού των ασθενών που εισάγονται σε μια κλινική δοκιμή περιγράφονται παρακάτω:

- **Διαφημίσεις**

Συχνά, οι κλινικές μελέτες που διεξάγονται γίνονται γνωστές από διαφημίσεις που κυκλοφορούν στον τύπο, σε φυλλάδια ή και από ειδικές σελίδες του διαδικτύου.

- **Κινητοποίηση ερευνητικού κέντρου**

Η χορηγός εταιρία προκειμένου να κινητοποιήσει τα κέντρα και τους ερευνητές, έτσι ώστε να στρατολογηθούν όσο το δυνατό περισσότεροι ασθενείς στο μικρότερο δυνατό χρονικό διάστημα, επιλέγουν μία από τις παρακάτω μεθόδους αμοιβής των ερευνητών:

1. Η αμοιβή του ερευνητή είναι ανάλογη με τον αριθμό των ασθενών που θα εισαχθούν από το κέντρο του στη μελέτη. Η στρατηγική αυτή επιλέγεται κυρίως όταν το κέντρο δεν έχει παλαιότερα διενεργήσει μελέτη της συγκεκριμένης εταιρίας.

2. Ο χορηγός λαμβάνει υπόψη του την απόδοση των κέντρων ως προς την εισαγωγή ασθενών σε μελέτες που διεξάχθηκαν στο παρελθόν. Τα κέντρα με τη μεγαλύτερη απόδοση ως προς τη στρατολόγηση των ασθενών αμείβονται με μεγαλύτερα χρηματικά ποσά σε σχέση με τα αντίστοιχα που δεν έχουν μεγάλη δυνατότητα εισαγωγής ασθενών. Η μέθοδος αυτή είναι εξαιρετικά αποτελεσματική, αφού λαμβάνεται υπόψη η δυναμικότητα του κέντρου και δίνεται ιδιαίτερη έμφαση όχι τόσο στην γρήγορη εισαγωγή των πρώτων ασθενών, αλλά στον σταθερά υψηλό ρυθμό στρατολόγησης των συμμετεχόντων.

- **Εξωτερικοί συνεργάτες – Εταιρίες Προσέλκυσης ασθενών**

Την τελευταία πενταετία, οι φαρμακευτικές εταιρίες συνεργάζονται με συμβουλευτικές εταιρίες που ειδικεύονται στη στρατολόγηση ασθενών σε κλινικές δοκιμές. Οι σύμβουλοι των εταιριών έχουν την ικανότητα να μεταφράζουν το δυσνόητο περιεχόμενο των ερευνητικών πρωτοκόλλων σε απλά και κατανοητά για τους ασθενείς μηνύματα, με αποτέλεσμα τον υψηλό ρυθμό στρατολόγησης τους.

Με τη χρήση εργαλείων επικοινωνίας και με το σχεδιασμό των διαδικασιών της κλινικής μελέτης καταλήγουν σε ακριβείς εκτιμήσεις για τη χρηματοδότηση και τα χρονικά πλαίσια κάθε δοκιμής.

Η βασική μεθοδολογία την οποία ακολουθούν οι εξωτερικοί αυτοί σύμβουλοι είναι η παρακάτω:

Κατανόηση του πρωτοκόλλου, που αφορά στον αριθμό – στόχο των ασθενών, τη νοσηρότητα του πληθυσμού για την ασθένεια που μελετά το κάθε ερευνητικό πρωτόκολλο, τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού, την παράλληλη διεξαγωγή ανταγωνιστικών κλινικών μελετών, τη δυναμικότητα των ερευνητικών κέντρων, το ρεαλιστικό χρονικό προγραμματισμό της δοκιμής.

Διασφάλιση των πόρων από τη χορηγό εταιρία για τη στρατολόγηση των ασθενών.

Συγκρότηση ομάδας – εργασίας (task – force) για την επικοινωνία της προόδου στρατολόγησης μεταξύ του ερευνητικού κέντρου και της χορηγού εταιρίας.

Δημιουργία βάσης – δεδομένων των κέντρων ανάλογα με την δυνατότητά τους για στρατολόγηση ασθενών.

Συγκρότηση ομάδας ενημέρωσης των ασθενών. Η ομάδα αποτελείται από ειδικά εκπαιδευμένους επιστήμονες, των οποίων η αρμοδιότητα είναι να παρέχουν στους ενδιαφερόμενους ενημερωτικό υλικό, να απαντούν σε ερωτήσεις και να ενθαρρύνουν τους ασθενείς εξηγώντας σε βάθος το ερευνητικό πρωτόκολλο με τρόπο σαφή και κατανοητό.

Τροποποιήσεις πρωτοκόλλου. Είναι δυνατό, αφού εξετάσει η ομάδα των εξωτερικών συμβούλων τα δημογραφικά στοιχεία του πρωτοκόλλου να προτείνουν κάποια τροποποίησή του, η οποία πιθανόν θα διευκολύνει την εισαγωγή ασθενών στη μελέτη, δίχως να επηρεάζει το στόχο και τα καταληκτικά της σημεία και δίχως να αλλοιώνει το ερευνητικό ενδιαφέρον και την αξιοπιστία της.

Πρωώθηση της κλινικής δοκιμής μέσω πολλαπλών, ποικίλου φάσματος μηνυμάτων που απευθύνονται στους ασθενείς. Η προβολή των μηνυμάτων γίνεται μέσω του καθημερινού τύπου, της τηλεόρασης, του ραδιοφώνου, του ταχυδρομείου, ανακοινώσεων στα πλαίσια επιστημονικών συνεδρίων, του διαδικτύου και με τη μορφή διαφημιστικών φυλλαδίων.

- **Ερευνητικά κέντρα για αντικατάσταση**

Είναι, επίσης, πολύ σημαντικό η χορηγός φαρμακευτική εταιρία να μπορεί να αντικαταστήσει σε σύντομο χρονικό διάστημα ένα ερευνητικό κέντρο, το οποίο δεν έχει εισάγει ασθενείς στην κλινική μελέτη για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Το εναλλακτικό κέντρο θα πρέπει να εντοπιστεί πριν τη λήξη της περιόδου εισαγωγής ασθενών. Η φαρμακευτική εταιρία είναι δυνατό για το σκοπό αυτό να χρησιμοποιήσει τη βάση δεδομένων [Παράρτημα I].

- **Επιτήρηση της μελέτης**

Αρχικά, είναι απαραίτητο ο επιτηρητής να διαθέτει άριστη ικανότητα επικοινωνίας. Η δυνατότητά του να μεταφέρει με ακρίβεια πληροφορίες σε διαφορετικούς ανθρώπους, και ιδιαίτερα σε επιστήμονες που ασχολούνται κυρίως με την καθημερινή κλινική πρακτική σε μεγάλες νοσοκομειακές μονάδες, επηρεάζει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της κλινικής μελέτης και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της. Ο ενθουσιασμός του επιτηρητή αποτελεί αρκετά συχνά κίνητρο για την στρατολόγηση των ασθενών από τους ερευνητές. Αντίθετα, η έλλειψη επικοινωνιακής ικανότητας είναι δυνατό να οδηγήσει σε σύγχυση, λάθη, καθυστερήσεις και κακή ποιότητα ερευνητικών στοιχείων.

Με βάση τα παραπάνω, ο χορηγός θα πρέπει να παρέχει στους Επιτηρητές τη δυνατότητα συμμετοχής σε σεμινάρια ανάπτυξης και καλλιέργειας επικοινωνιακών ικανοτήτων.

Ταυτόχρονα, οι Επιτηρητές σε τακτά χρονικά διαστήματα θα πρέπει να παρακολουθούν διεθνή συνέδρια κλινικών μελετών, προκειμένου να ενημερώνονται για τις εξελίξεις στο χώρο.

Για το σκοπό αυτό για κάθε Επιτηρητή κλινικών μελετών δημιουργείται ένα αρχείο που αφορά τις εκπαιδεύσεις που έχει λάβει στο παρελθόν [Παράρτημα IA], αλλά καθορίζονται και οι ανάγκες που έχει για μελλοντική εκπαίδευση από τον ίδιο και τον προϊστάμενό του, ενώ ταυτόχρονα καθιερώνεται μια λίστα

εκπαιδεύσεων από τις οποίες θα πρέπει υποχρεωτικά να περάσει κάθε Επιτηρητής πριν τη συμμετοχή του σε οποιαδήποτε μελέτη

- **Τερματισμός της μελέτης.**

Μετά τον τερματισμό της διπλής τυφλής μελέτης ΧΨΖ1234, θα μπορούσε να ακολουθήσει μία ανοιχτή μελέτη χορήγησης του ερευνητικού φαρμάκου σε όλους τους ασθενείς που ολοκληρώνουν τις 52 εβδομάδες. Με τον τρόπο αυτό οι ασθενείς δεν χρειάζεται να ακολουθήσουν μια άλλη θεραπεία μέχρι την κυκλοφορία του φαρμάκου στη φαρμακευτική αγορά.

- **Δημοσίευση της μελέτης**

Προκειμένου τα αποτελέσματα της μελέτης ΧΨΖ1234 να γίνουν ευρέως γνωστά σε όλους τους κλάδους της ιατρικής κοινότητας παγκοσμίως, δημοσιεύεται περίληψη της μελέτης (abstract) στο διαδίκτυο σε συχνά επισκεπτόμενες από τον ιατρικό κόσμο σελίδες.

Επιπλέον, για την ενημέρωση και των ενδιαφερόμενων ασθενών, παρέχονται πληροφορίες για το φάρμακο σε διευθύνσεις του διαδικτύου που απευθύνονται στο ευρύ κοινό.

Κεφάλαιο 10

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέσω της παρούσας εργασίας επιχειρήθηκε η παρουσίαση των κλινικών μελετών και το πλαίσιο διεξαγωγής τους στην Ελλάδα. Έγινε μια εκτενής αναφορά στον τομέα της Έρευνας και Ανάπτυξης, περιγράφηκε η νομοθεσία των κλινικών μελετών και η εξέλιξή τους στο χρόνο.

Στόχος της εργασίας ήταν η εφαρμογή των εργαλείων Ολικής Ποιότητας – και πιο συγκεκριμένα του εργαλείου RADAR - στην κλινική μελέτη περίπτωσης ΧΨΖ1234, η οποία διενεργήθηκε από τη χορηγό φαρμακευτική εταιρία Bristol Myers Squibb. Η μελέτη ΧΨΖ1234 επιλέχθηκε, διότι αναμένεται να συμβάλει σημαντικά στην επίτευξη των στρατηγικών στόχων του οργανισμού.

Στα πλαίσια της εφαρμογής του εργαλείου RADAR, πραγματοποιήθηκε προσέγγιση της κλινικής μελέτης, όπου περιγράφηκαν τα χαρακτηριστικά της, εντοπίστηκαν τα δυνατά της σημεία και οι ευκαιρίες που παρουσιάζονται από τον ανταγωνισμό και αναλύθηκε η σημασία της επιτυχίας της συγκεκριμένης μελέτης για όλους τους συμφεροντούχους. Στο τέλος του κεφαλαίου της προσέγγισης ορίστηκαν τα Κρίσιμα Σημεία Επιτυχίας, βάσει των οποίων έγινε η αξιολόγηση της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234 σε όλα τα στάδια υλοποίησής της. Ο σωστός καθορισμός των Κρίσιμων Σημείων Επιτυχίας αποτέλεσε καθοριστικό παράγοντα για τη μελέτη και αξιολόγηση της κλινικής δοκιμής.

Στη συνέχεια περιγράφηκαν με λεπτομέρεια τα στάδια υλοποίησης της κλινικής μελέτης περίπτωσης, από το σχεδιασμό μέχρι την ολοκλήρωσή της. Παρουσιάστηκαν οι υπεύθυνοι υλοποίησης του κάθε σταδίου και τονίστηκαν ιδιαίτερα οι διαδικασίες που πραγματοποιήθηκαν στα ελληνικά κέντρα στα οποία διενεργήθηκε η μελέτη. Το ενδιαφέρον εστιάστηκε στις δραστηριότητες των ερευνητικών κέντρων στην Ελλάδα, διότι ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν αφού εντοπιστούν τα Κρίσιμα Σημεία Επιτυχίας, να αξιολογηθούν και να βελτιωθούν οι διαδικασίες που αφορούν, κυρίως, στη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στην Ελλάδα.

Κατά την αξιολόγηση της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234, παρουσιάστηκαν τα θετικά σημεία και τα σημεία προς βελτίωση των επιμέρους σταδίων υλοποίησης της μελέτης. Η αξιολόγηση βασίστηκε στον πραγματικό χρόνο ολοκλήρωσης των διαφόρων διαδικασιών σε σχέση με τον προγραμματισμένο χρόνο, καθώς και στα Κρίσιμα Σημεία Επιτυχίας που ορίστηκαν στην προσέγγιση της μελέτης.

Τέλος, πραγματοποιήθηκε μια συνολική ανασκόπηση της μελέτης και προτάθηκαν σχέδια βελτίωσης των διαδικασιών. Οι μεγαλύτερες αδυναμίες που εντοπίστηκαν ήταν:

1. Οι καθυστερήσεις της έγκρισης διεξαγωγής της κλινικής μελέτης από τις διάφορες επιτροπές στην Ελλάδα.
2. Ο χαμηλός ρυθμός προσέλκυσης των ασθενών στα ελληνικά κέντρα.
3. Ο χρόνος των 2 μηνών που μεσολάβησε από το τέλος της μελέτης έως την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, που είχε ως συνέπεια οι ασθενείς να λάβουν άλλη θεραπεία μετά τον τερματισμό της μελέτη για την αντιμετώπιση της νόσου τους.

Αφού εντοπίστηκαν οι αιτίες που προκάλεσαν τα παραπάνω προβλήματα προτάθηκε σχέδιο δράσης για την βελτίωση των διαδικασιών.

Παρά τις δυσκολίες που παρουσιάστηκαν, οι πρωταρχικοί στόχοι της κλινικής μελέτης ΧΨΖ1234, που ήταν:

1. Επαρκή, στατιστικά σημαντικά και έγκυρα αποτελέσματα
2. Διασφάλιση των δικαιωμάτων των ασθενών
3. Σύμφωνα με τα (1) και (2) ποιοτική μελέτη
4. Κυκλοφορία του φαρμάκου στη φαρμακευτική αγορά πριν τα ανταγωνιστικά
5. Και τελικά από όλα τα παραπάνω, επίτευξη των στρατηγικών στόχων της επιχείρησης,

προσεγγίστηκαν και υλοποιήθηκαν με επιτυχία.

Το σχέδιο βελτίωσης εντάσσεται στη λογική της συνεχούς βελτίωσης των συστημάτων της Διοίκησης Ολικής Ποιότητας.